S. Collegen Dr. Dekio

1886

z. f. Erin.
v. Verf.

Ueber die

Wirkung des Crotonöls.

Lane Medical Library

Inaugural-Dissertation

von

Ernst von Hirschheydt
Liv.

Dorpat.
Druck von C. Mattiesen.
1886.

Lane Medical Library

Ueber die

Wirkung des Crotonöls.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Ernst von Hirschheydt
Liv.

Ordentliche Opponenten:

Dr. S. Zaleski. — Prof. Dr. B. Körber. — Prof. Dr. R. Kobert.

Dorpat.
Druck von C. Mattiesen.
1886

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Referent: Prof. Dr. R. Kobert.

Dorpat, den 18. November 1886.

Nr. 406. Decan: Raehlmann.

Beim Scheiden von dieser Hochschule sage ich allen meinen Lehrern für die mir zu Theil gewordene wissenschaftliche Ausbildung meinen tiefsten Dank.

Insbesondere gilt derselbe Hrn. Prof. Dr. R. Kobert, der mich bei Abfassung dieser Arbeit in freundlichster Weise unterstützt hat.

Inhaltsverzeichniss.

Seite

I. Historisches 7
II. Chemischer Theil 10
1. Theorien über den wirksamen Bestandtheil im Crotonöl bis Buchheim 10
2. Die Arbeiten Buchheim's 14
3. Senier's Theorie über die wirksamen Bestandtheile des Crotonöls 31
4. Das Verhalten des Crotonöls zum Alkohol 37
III. Pharmacologischer Theil 52
1. Die bisher angestellten pharmacologischen Versuche . . . 53
2. Toxicologische Casuistik 58
3. Eigene Versuche 67
Am Warmblüter 67
a. per os 67
b. intravasculär 74
c. subcutan 98
1. Tabelle der mit ungetheiltem käufl. Crotonöl behandelten Frösche. (Tabelle I im Anhang) . . 108
2. Tabelle der mit neutralem Oel behandelten Frösche. (Tabelle II, im Anhang 110
3. Tabelle der mit saurem Oel behandelten Frösche. (Tabellt III, im Anhang.) 113
b. am Williams'schen Apparat 103
IV. Resumé 105
V. Litteraturverzeichniss 106
VI. Thesen 107

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154018_0170

I. Historisches.

Das aus den Saamen von Croton Tiglium [1]) gewonnene Crotonöl ist ein alt bekanntes Arzneimittel. Schon in den Schriften der alten Indier und Perser wird der Mutterpflanze Erwähnung gethan, deren Früchte die Araber noch heute im Arzneischatz führen. Durch ganz Ostindien sind die Crotonsaamen gegen verschiedene Krankheiten, die den Gebrauch heftiger Purgirmittel nöthig machen, angewendet worden, besonders aber wurden sie bei der Wassersucht gerühmt und erfreuen sich noch heute gerade in dieser Richtung in Ostindien eines besonderen Rufes unter dem Volk. Im 16. Jahrhundert kamen sie durch die Holländer nach Europa. Christoph d'Acosta beschrieb sie im Jahre 1578 als pini nuclei moluccani, Caspar Commelyn unter cataputiae minores. Von den Aerzten des 17. und 18. Jahrhunderts wurden sie als grana Tiglia, grana Tiglii oder Tilli angewendet.

Bei der leichten Darstellung des Oeles aus den Saamen ist es wol anzunehmen, dass diese Form der Anwendung nahe zu ebenso alt ist als der Gebrauch der grana Tiglii. Jedenfalls ist es auch Indien, von wo aus das Crotonöl seinen

1) Strumpf: Systematisches Handbuch der Arzneimittellehre II. Berlin 1855. pag. 218, 295.

Weg nach Europa fand. Hier waren die Wirkungen desselben längst vor der Einführung in den Arzneischatz bekannt. Peter Borellus [1]) beschreibt sie im Jahre 1657 und rühmt die prompte Wirkung zweier Tropfen des Oeles, das von einigen in der Art angewandt wurde, dass sie durch Einreiben in die Haut Abführung erzielten. Weiterhin führt Paul Hermann [2]) im Jahre 1710 aus, dass die hauptsächlichsten Kräfte der Crotonsaamen in den Cotyledonen und dem ausgepressten Oele zu suchen seien, von welchem 1 Gran in Ricinusöl gegeben, für den stärksten Mann als Abführmittel ausreichend sei. In seinem Apparatus medicaminum vom Jahre 1787 vertheidigt Murray den Geoffroy gegenüber Lewis, der eine Drachme Crotonöl als Einzelgabe geben will, während ersterer einen Tropfen als Maximum proponirt [3]). Nach ihm enthalten alle Theile der Pflanze den purgirenden Stoff, das Holz, die Früchte, die Blätter, die Saamen und ihre Schaalen; Oel in die Nabelgegend gerieben wirke abführend; schon der Geruch des Crotonöls mittelst eines Purgirapfels, pomum regium catharticum, habe die gleiche Wirkung.

Die poma cathartica wurden in der Weise bereitet, dass man eine genügende Menge Oel auf eine Citrone oder Pomeranze träufelte, oder diese Früchte in Crotonöl Wochen hindurch liegen liess. Nach Rumph [4]) verordneten indische Aerzte das aus den Saamen gepresste Oel zu einem Tropfen in Canarienwein. Cohausen machte, wie im Apparatus medicaminum von Murray berichtet wird, mit Erfolg gekrönte

1) Histor. et observ. medico-physic. Paris 1657. Cent 4. Observatio 19.

2) Cynosura materiae medicae. Strasburg 1710, I, 339.

3) Murray: Apparatus medicaminum IV. 1787. pag. 150.

4) Herbarium Amboineuse IV, 98.

Bandwurmkuren mit Crotonöl um die Mitte des vorigen Jahrhunderts. Während so augenscheinlich der Gebrauch des Crotonöls im 17. und 18. Jahrhundert recht verbreitet war, giebt Murray zu Ende des 18. Jahrhunderts an, das Mittel sei in Vergessenheit gerathen. Englische Aerzte lernten es in Ostindien wieder kennen, und als Short dasselbe von Ostindien nach Europa brachte und sich den Alleinverkauf des Mittels gesichert hatte, fand es von England aus im Beginn dieses Jahrhunderts neue Verbreitung.

II. Chemischer Theil.

I. Theorien über den wirksamen Bestandtheil im Crotonöl bis Buchheim.

Die ursprüngliche Ansicht, der wirksame Bestandtheil des Crotonöls werde durch eine flüchtige Säure gebildet, stammt aus den ersten Decennien dieses Jahrhunderts. Pelletier und Caventou[1]) veröffentlichten im Jahre 1818 ihre Untersuchungen über die Purgiernuss (Jatropha curcas). Nach Strumpf[2]) hatten sie dabei Crotonsaamen vor sich und beschrieben sie irrthümlicher Weise als Purgiernüsse. Die von ihnen gefundene flüchtige Säure nannten sie Jatrophasäure. Als nun Buchner und Brandes[3]) ihre Untersuchungen an den Saamen von Croton Tiglium machten und hiebei zu den gleichen Resultaten kamen wie Pelletier und Caventou, war die Folge die Identitätserklärung der Jatrophasäure und der Crotonsäure, welch letzteren Namen Brandes wählte, während Buchner den Namen Jatrophasäure beibehielt. Die Untersuchungen Pelletier's und Caventou's finden also ihre volle Bestätigung durch

1) Journal de Pharmacie 1818 Nr. VII; Buchner's Repertor. für die Pharmacie VI, 300.

2) Systematisches Handbuch der Arzneimittellehre II, 1855, pag. 219.

3) Buchner's Repertorium für die Pharmacie XIX, 1824, 185.

Buchner und Brandes; in beiden Fällen wurde aber nur an den Crotonsaamen operirt. Pelletier, Caventou, Buchner und Brandes erklärten die Jatrophasäure oder die mit ihr identische Crotonsäure für den wirksamen Bestandtheil des Crotonöls. Es ist interessant, wie schon den beiden ersten Forschern eine „Schwierigkeit“ für die Durchführung ihrer Meinung sich geltend machte, die bei richtiger Deutung geeignet gewesen wäre, die wirksamen Bestandtheile des Oels in anderer Richtung zu suchen:

Das Oel wird mit Magnesia und Wasser gekocht, wobei letzteres eine gelbe Farbe annimmt. Filtrirt zeigt das Wasser keinen characteristischen Geruch; auf Zusatz einer Säure aber entwickelt sich derselbe. Aus dem wässrigen Theil hatten die Forscher des Magnesiumverbindung die Jatrophasäure erhalten. Mit einer Säure behandelt wurde dieser riechende Dunst in ein geeignetes Gefäss geleitet und condensirt; alle Eigenschaften der flüchtigen Säure werden erhalten. „Indessen blieb noch immer eine „Schwierigkeit“ zu überwinden. Die hinüber destillirte Substanz besass nämlich weit weniger Schärfe und Geruch, als das Oel selbst nach der Behandlung mit Magnesia, obschon das Oel nachher das Lacmus nicht mehr röthete. Um diesem mit Magnesia behandelten Oel Schärfe und Geruch zu benehmen, war es hinreichend, es mit Aetzkali in Seife zu verwandeln, woraus sich schliessen lässt, dass die Magnesia zu schwach ist, um die Verbindung des Oels mit der riechenden Säure gänzlich zu zersetzen.“ Die Magnesiaseife zeigte den Forschern die unverkennbaren Charactere des Crotonöls, den Geruch und die Schärfe, während Lacmus nicht mehr geröthet wurde. Es war also nicht die freie Säure, die den Geschmack bedingte, sondern die Magnesiaverbindung, während die Magnesiaverbindung der Jatrophasäure weder

riecht noch schmeckt. Es hätte gewiss nahe gelegen, auf Grund dieser Beobachtung die wirkende Substanz in einer anderen Richtung zu suchen; die Forscher aber fanden eine passende Erklärung: Die Magnesia sei zu schwach gewesen die Verbindung des Oels mit der riechenden Säure zu zersetzen; sie brauchten nur Kalilauge anzuwenden um die ihnen aufgestossene Schwierigkeit zu beseitigen. Hierauf verschwindet der Geruch und Geschmack, nicht aber weil die Verbindung des Oels mit der riechenden Säure völlig zersetzt ist, sondern weil Kali zumal in Ueberschuss die Bildung einer characteristischen Crotonölseife verhindert, indem es die Crotonolsäure zersetzt. Schlippe hat dieses Verhalten der Crotonölsäure zu Kali gezeigt, wovon wir weiter unten zu berichten haben werden.

Dass der Geruch des Crotonöls von den flüchtigen Säuren herstammt, ist zweifellos; die Schärfe des Geschmacks dieser flüchtigen Säuren aber muss geleugnet werden. Buchheim [1]) meint, derselbe sei nur dadurch entstanden, dass bei der Destillation ein geringer Theil des nicht flüchtigen scharfen Stoffes in die Vorlage hinübergerissen worden sei. Sehr naheliegend erscheint diese Annahme Buchheim's bei einer Betrachtung des Verfahrens von Buchner [2]) bei der Darstellung seiner Jatrophasäure: „Die abgeseihte braune Flüssigkeit (es handelte sich um 2 Unzen Grana Tiglii, die zermahlen und mit verdünnter Aetzkalilauge behandelt worden waren) wurde mit verdünnter Schwefelsäure in geringem Ueberschuss versetzt, der Destillation unterworfen. Es entwickeln sich so-

1) Buchheim: „Ueber die scharf. Stoffe" in Wagner's Arch. der Heilkunde, 1873 vierzehnter Jahrgang p. 8.

2) Buchner, Repertor. f. d. Pharm. XIX, 1824. pag. 187.

fort dicke Dämpfe. So wurde von dem Inhalt der Retorte etwa $^1/_3$ übergezogen. Dieses Destillat war wasserklar und ungefärbt; es besass einen durchdringenden Geruch und röthete Lacmus. Es schwammen auf der Flüssigkeit einige Oeltropfen von demselben Geruch".

Dass bei diesem Verfahren einige nicht flüchtige Bestandtheile in die Vorlage gerathen waren und dem Destillat ihren characteristischen Geschmack mitgetheilt hatten, ist nicht weiter in Zweifel zu ziehen.

Neben der flüchtigen Crotonsäure Pelletier's und Caventou's ist eine Zeit lang das von Brandes und Firnheber[1]) dargestellte krystallinische Crotonin für den wirksamen Bestandtheil des Crotonöls gehalten worden, bis Weppen[2]) dasselbe für nichts anderes als eine alkalisch reagirende Talkerdeseife erklärte. Schon Pereira[3]) soll die Existenz der flüchtigen Crotonsäure bezweifelt haben und Dublan[3]) ermittelte, dass die Säure des Crotonöls eine fixe sei, die sich selbst bei 100° nicht trenne, dass dagegen eine bei der Destillation frei werdende, Augen, Nase und Lippen heftig reizende Substanz, die eine rosenartige Entzündung der Haut bewirke, keine sauren Eigenschaften besitze, und das nach Entfernung derselben zurückbleibende Oel, charakteristisch rieche, die Haut heftig reize und sauer reagire.

Diese Entdeckung Dublan's ist trotz ihrer augenscheinlichen Wichtigkeit, wie es scheint, nicht weiter bekannt

---

1) Arch. d. Apotheker-Vereins 1823. IV. p. 173—215.

2) Annalen der Chemie und Pharm. 1849. LXX, 254.

3) Husemann, Handbuch der Toxicologie I 1862. p. 442 etc.

geworden, denn Buchheim[1]) erwähnt sie nicht in seiner Arbeit, die er mit Krich zusammen 1857 ausführte und bald darauf in Virchow's Archiv veröffentlichte.

An den Namen Buchheim's knüpft sich das Verständniss der Wirkung des Crotonöls und die Kenntniss des wirksamen Bestandtheils desselben. In der im Jahre 1857 erschienenen Dissertation Krich's[2]) sind die ersten Resultate der in Gemeinschaft mit Buchheim angestellten Untersuchungen über das Croton-, Ricinus- und Euphorbiaöl niedergelegt.

2. Buchheim's Arbeiten.

Der Ausgangspunkt für die Untersuchungen Buchheim's und Krich's über das Crotonöl bildet die von ersterem unabhängig von Nimmo gefundene Thatsache, dass das Crotonöl durch Schütteln mit Weingeist seines kratzenden Geschmacks und seiner hautreizenden Wirkung beraubt werden könne. Der hierbei nicht entfernte Theil des Oeles behält nur die purgirende Eigenschaft des Crotonöls. Der aus der Alkohol-Lösung durch Verdunsten gewonnene Theil betrug bei Buchheim wenige Procente des in Anwendung gekommenen Oeles, hatte den specifischen Geruch eingebüsst, schmeckte intensiv kratzend und brachte auf die Haut gerieben ein Exanthem hervor.

Dieser Theil zeigt ferner saure Reaction, während der zurückbleibende Antheil des Oels neutral reagirte. Der Weingeist, der mit dem Crotonöl geschüttelt worden war, zeigte

---

1) Buchheim: Ueber die pharmacologische Gruppe des Crotonöls. Virchow's Archiv Bd. XII p. 1.

2) Krich: Experimenta quaedam pharmacologica de oleis Ricini, Crotonis et Euphorbiae Latlyridis. Dissert. Dorpati 1857.

bei der Destillation den Geruch des Crotonöls, besass aber nicht den kratzenden Geschmack desselben und hatte neutrale Reaction. Auf Grund dieses Befundes spricht sich Buchheim gegen die Existenz der obengenannten flüchtigen, scharf schmeckenden Säure Pelletier's und Caventou's aus. Aus dem Rückstande, der nach Verdunsten des Alkohols eine braune ölige Flüssigkeit von der beschriebenen Eigenthümlichkeit bildete, liess sich auf keine Weise ein scharf schmeckendes Harz erhalten, dem Buchheim in erster Linie den scharfen Geschmack des Crotonöls zuschreiben wollte, vielmehr kommt er bei der Untersuchung dieses Theiles des Crotonöls zu dem Resultate, dass er „ausser einer geringen Menge indifferent schmeckenden Crotonöls, aus der festen und flüssigen Säure desselben bestehe".

Ein weiteres Verständniss für die Wirkung des Crotonöls und besonders des wirksamen Bestandtheils desselben erschloss sich Buchheim, als er mit Alkohol behandeltes Crotonöl, um die Säure zu untersuchen, mit Kalilauge digerirte, bis eine herausgenommene Probe sich in Wasser klar löste. Die klare Seifenlösung wurde mit Salzsäure versetzt und die abgeschiedene „Oelsäure" mit Wasser ausgewaschen. Hierbei zeigte sich nun, dass das durch Alkohol seines kratzenden Geschmackes beraubte Crotonöl ihn bei der Verseifung wiedergewonnen hatte. Aus der „rohen Oelsäure"[1]) gelang es Buchheim durch folgendes Verfahren einige für die Crotonölwirkung nicht in Betracht kommende Bestandtheile abzutrennen. — Er löste die „rohe Oelsäure" in Kalilauge und brachte darauf durch essigsaures Bleioxyd in der

1) Unter „roher Oelsäure" versteht Buchheim den in Alkohol löslichen Theil des Crotonöls.

Lösung einen Niederschlag zu Stande. Die Bleiverbindungen der Säuren des Crotonöls zeigten ein verschiedenes Verhalten gegen Aether, mit dem sie solange geschüttelt wurden, als sich noch etwas darin löste. Der vom Aether nicht gelöste Theil des Niederschlages wurde darauf mit Aether und Salzsäure zur Entfernung des Bleioxyds geschüttelt und ergab nach Abdestilliren des Aethers ein festes Fett ohne Geruch und Geschmack, das von Krich in der Menge von 3,9 Grm. eingenommen, keine Erscheinungen machte. Buchheim meint, dass das feste Fett aus einem Gemenge von Stearinsäure und Palmitinsäure bestanden habe. — Die ätherische Lösung des crotonölsauren Bleioxyds wurde zur Entfernung des Bleioxyds mit Salzsäure geschüttelt und der Aether verdunstet. Die zurückbleibende, braun gefärbte „Oelsäure“ besass einen ausserordentlich scharfen Geschmack, brachte in der Dosis von 0,046 Grm. bei Buchheim Kratzen im Halse, Ekel, Borborygmen und nach zwei Stunden Stuhlausleerung hervor, bei Dr. Krich wirkte erst die doppelte Dosis abführend.

Mit der auf die vorbeschriebene Weise gereinigten Crotonölsäure[1]) wurden von Buchheim die Magnesium-, Natrium- und Baryum-Verbindungen dargestellt. — Die Natriumverbindung brachte in der Menge von 0,030 Grm. ein lebhaftes Gefühl von Kratzen im Schlunde, Ekel, Borborygmen, aber keine Stuhlentleerung hervor. Diese erfolgte erst nach der doppelten Dosis. Bei Krich blieb sie auch hier aus; doch traten die übrigen Symptome sehr lebhaft auf.

Um das Magnesiumsalz der Crotonölsäure darzustellen,

1) Es ist offenbar, dass Buchheim unter Crotonölsäure oder Oelsäure ein Gemisch von Oleinsäure und Crotonolsäure versteht.

wurde das crotonölsaure Natrium in Wasser gelöst und mit schwefelsaurer Magnesia versetzt. In Wasser löste sie sich selbst beim Kochen gar nicht, sehr leicht dagegen in Alkohol. 0,020 Grm. dieser Magnesiaseife in Pillenform eingenommen, riefen ziemlich starken Ekel aber keine Stuhlentleerung hervor, der doppelten Dosis aber folgten nach 4 Stunden 3 flüssige Stühle. Bei der Destillation verhielt sich die Crotonölsäure ebenso wie die Ricinusölsäure. Es blieb auch hier ein geringer theerartiger Rückstand, während das Destillat so grosse Aehnlichkeit mit dem der Ricinusölsäure zeigte, dass es kaum davon unterschieden werden konnte. Eine flüchtige Säure von scharfem Geruch und Geschmack, wie Pelletier und Caventou sie gefunden haben wollten, konnte Buchheim auch hier nicht nachweisen, hingegen nahm Krich 3,2 Grm. des Destillates ein, ohne dass besondere Erscheinungen hervorgerufen werden konnten.

Weiter führt Buchheim das übereinstimmende Verhalten der Amide der beiden Säuren und endlich der Aethylverbindungen der zwei in Arbeit gezogenen Oele, des Ricinus- und Crotonöls aus. In ihrem gleichen Verhalten im oben genannten Sinne, wie es für das Crotonöl wiedergegeben wurde und für Ricinusöl in ähnlicher Weise gilt, als auch in der negativen Wirkung der Amide, der Aethylverbindungen und der Elaidinderivate findet Buchheim den Beweis der Gleichartigkeit der Wirkung dieser beiden Glieder der Euphorbiaceen scharf geführt, während er die Wirkung des Euphorbiaöls auf andere Verhältnisse zurückführt.

Aus der Thatsache, dass die bisher untersuchten nicht flüchtigen Fettsäuren sich gegen den Organismus ähnlich verhalten wie die indifferenten Fette und daraus, dass der scharfe Geschmack und mit ihm die Wirksamkeit der Crotonölsäure

bei der Darstellung der Aethylverbindung aufgehoben wurde, ohne dass sich daraus die Säure in ihrer Wirksamkeit wieder herstellen liess, schliesst Buchheim in dieser Arbeit, dass die Wirkung des Crotonöls nicht auf dem Freiwerden der Oelsäuren beruhe und zieht für die Definition der wirksamen Bestandtheile des Crotonöls zwei Hypothesen heran. Nach der ersten seien dieselben Nebenproducte, welche bei der Trennung des „Lipyloxyds“ von der Oelsäure mittelst der Kalis gebildet werden; nach der zweiten sind sie Zersetzungsproducte von Körpern, die schon dem indifferenten Oele beigemengt waren bis jetzt jedoch nicht von ihm getrennt werden konnten. Buchheim neigt sich der letzteren Auffassung zu, wofür ihm der Umstand zu sprechen scheint, dass falls bei der Trennung der Oelsäure vom „Lipyloxyd“ der wirksame Stoff gebildet würde, dies auch bei der Trennung vom Aethyloxyd der Fall sein müsste. (Lipyloxyd ist unser jetziges Glycerin.)

Die letzte Ansicht Buchheims war jedoch nicht von langem Bestande. Als wenige Jahre nach dem Erscheinen der Buchheim'schen Arbeit Schlippe, ohne von derselben Kenntniss zu haben, eine neue Untersuchung des Crotonöls veröffentlicht hatte und die Resultate derselben eine ziemlich grosse Verbreitung gefunden hatten, nahm Buchheim seine Arbeiten wieder auf und kam, indem er die Ansichten Schlippe's widerlegte, auch zugleich zu Schlüssen, die von den früheren über den wirksamen Bestandtheil des Crotonöls wesentlich abweichen.

In seiner Arbeit ging Schlippe[1]) wie Buchheim und Krich ihrer Zeit von der bekannten Thatsache aus, dass

1) Annalen der Chemie und Pharmacie CV. S. 1.

das Crotonöl sich durch Alkohol in einen scharfen und einen nicht schmeckenden Theil theilen lässt. Er erhielt hierbei dasselbe Resultat wie die eben erwähnten Forscher, obgleich er eine complicirtere Methode der Entfernung des kratzenden Bestandtheils wählte. Es war dies eine weingelbe, ölige, nicht flüchtige Flüssigkeit, von der Consistenz eines dicken Terpentins und schwachem, eigenthümlichem Geruch, welche auf der Haut lebhafte Entzündung hervorrief und den kratzenden Geschmack des Crotonöls in hohem Grade besass. Schlippe nannte dieses Oel Crotonol und erklärte dasselbe für einen mehratomigen Alkohol. Durch Kochen mit Kali- und Natronlauge wird nach ihm das Crotonol in einen braunen, harzigen Stoff umgewandelt, der ohne Wirkung auf die Haut ist. Ebenso wird das Crotonol durch Kochen mit Wasser oder mit ganz verdünnter Schwefelsäure zersetzt. Dabei bildet sich nach Schlippe ein flüchtiges Product, das er seines Geruchs wegen Moderöl nennt; doch konnte er keine nähere Angabe darüber machen, weil ihm zu wenig Material zu Gebot stand. Als Schlippe, welcher einem Kaninchen von dem nach Entfernung des Crotonols zurückbleibenden neutralen Oele etwas eingab, keine abführende Wirkung eintreten sah und auch das Crotonol sie nicht zeigte, schloss er daraus, dass durch den Process der Abscheidung des Crotonols das Crotonöl eine Zersetzung erfahren hätte, dass das Crotonol nur eine hautreizende Wirkung habe und der purgirende Bestandtheil vernichtet worden sei.

Diese allerdings wenig genug gestützte Anschauung Schlippe's wurde für Buchheim der Grund seine Arbeiten wieder aufzunehmen. Die von Schlippe gefundene Thatsache der Zersetzlichkeit seines Crotonols bei der Anwendung von Kali- oder Natronlauge, sowie bei der Anwendung von Säuren führten Buchheim aber zu dem weiteren Schlusse

dass die specifischen Wirkungen des Ricinus- oder Crotonöls nicht auf Beimengung von Zersetzungsproducten beruhten, die schon den indifferenten Oelen beigemengt wären, aber erst bei der Trennung der Säuren vom Glycerin in Action träten, sondern dass die Säuren selbst der wirkende Bestandtheil seien. Das Moment, das ihn gehindert hatte, schon früher dieser Meinung Ausdruck zu geben, existirte nun nicht mehr: es erklärte sich die von ihm beobachtete Unwirksamkeit der aus ihren Alkali- und Aetherverbindungen ausgeschiedenen Oelsäuren durch Anwendung theils concentrirter Kalilauge, theils gasförmiger Salzsäure, durch welche die wirksame Säure, die er jetzt Crotonolsäure nennt, zersetzt wurde.

Die von Buchheim[1]) in Folge der Arbeit Schlippe's angestellten Untersuchungen sind sehr sorgfältig und sind geeignet die Frage nach dem wirksamen Stoff des Ricinus- und Crotonöls als gelöst hinzustellen. Bei seinen Untersuchungen verfuhr Buchheim in folgender Weise:

500 Grm. eines von E. Merck in Darmstadt bezogenen Crotonöls wurden mit Weingeist von 75 % geschüttelt und mit soviel weingeistiger Ammoniaklösung versetzt, dass das Gemisch nur noch schwach sauer reagirte. Nach 24 stündigem Stehen hatte die Flüssigkeit zwei klare Schichten gebildet, deren obere mittelst Hebers abgezogen wurde. Die untere ölige Flüssigkeit wird wieder mit 75 % Alkohol und weingeistiger Ammoniaklösung bis zur neutralen Reaction versetzt und nach Bildung der beiden klaren Schichten die obere wieder entfernt. Nun wurde das Ausziehen mit Weingeist so lange fortgesetzt, als dieser den kratzenden Geschmack des Crotonöls annahm. Die vermengten und filtrirten Auszüge

1) Buchheim: Ueber die scharfen Stoffe. Arch. d. Heilkunde XIV. 1873.

wurden mit etwas Wasser und dann solange mit Chlorbaryumlösung versetzt, als sich noch ein Niederschlag bildete.

Die von dem Niederschlage abfiltrirte fast farblose Flüssigkeit enthielt ausser überschüssigem Chlorbaryum und Salmiak noch Glycerin und die Ammoniaksalze der flüchtigen Säuren des Crotonöls. Obgleich jene Säuren nur auf dem Geruch des Crotonöls nicht aber auf die Wirksamkeit desselben Einfluss haben, sei es gestattet dieselben hier vorübergehend zu berühren, zumal sie in letzter Zeit durch die Arbeit von Berendes und Schmidt von rein chemischem Standpunkte aus Bearbeitung gefunden haben. — Die Crotonsäure Schlippe's wird von Geuther und Fröhlich[1]) für ein Gemenge von Essigsäure, Buttersäure und Baldriansäure erklärt und eine der Angelicasäure metamere, nicht, wie Schlippe annahm, mit ihr identische Säure erhielt von Geuther den Namen Tiglinsäure; sie zeigt einen von dem der Angelicasäure abweichenden Schmelzpunct und wird von den beiden Forschern für möglicherweise mit der Methylcrotonsäure identisch erklärt. Buchheim bestätigt diese Angaben Geuther's und Fröhlich's. Schmidt und Berendes[2]) verfolgen den Zweck zu eruiren, ob in der That im Crotonöl eine mit der Methylcrotonsäure identische oder isomere Säure vorhanden sei und wollen weiterhin die flüchtigen Säuren des Crotonöls durch ihr Verhalten gegen Agentien etc. näher kennzeichnen. Sie unterwerfen die flüchtigen Fettsäuren einer fractionirten Destillation, wobei sie weniger Tiglinsäure erhalten als Geuther und Fröhlich, während bei niedrigerer Temperatur siedende Antheile in grösserer Menge erhalten werden.

1) Zeitschrift für Chemie VI, 26.

2) Schmidt u. Berendes: Annalen der Chemie. Bd. 191, p. 94, 1878.

So meinen sie denn, die Gesammtmenge der flüchtigen Säuren des Crotonöls sei eine nahezu constante; nicht constant hingegen sei das Verhältniss der einzelnen im Crotonöl enthaltenen flüchtigen Säuren zu einander. Indem sie die niedriger siedenden Antheile der flüchtigen Säuren gleichfalls und endlich die über 200° siedenden durch fractionirte Destillation erhalten, kommen sie im Allgemeinen zu folgenden Schlüssen: 1) Isobuttersäure gegenüber der von Geuther und Fröhlich angenommenen Buttersäure. 2) Valeriansäure (und zwar Isobutylameisensäure). 3) Wird die schon von Geuther und Fröhlich angenommene Identität der Tiglinsäure mit der Methylcrotonsäure durch vielfache Untersuchungen und gleiches Verhalten gegenüber schmelzendem Kalihydrat, Jodwasserstoffsäure und gegen Brom erwiesen.

Flüchtige über 200° siedende Säuren waren im Vergleich mit den bei niedrigerer Temperatur sich verflüchtigenden spärlich vorhanden. In drei Fractionen erhalten, wurden nur die Antheile der ersten und zweiten untersucht. Die erste Fraction der Menge nach die grösste, lieferte einen bei 208° übergehenden Antheil von der Formel $C_6 H_{12} O_2$, also eine der Acrylsäurereihe angehörende Säure. Die zweite Fraction lieferte bei der Analyse Zahlen, welche auf eine der Oelsäurereihe angehörende Säure hinwies. Die dritte Fraction wurde nicht untersucht. Die Verfasser führen als Haupterfolg ihrer Arbeit an: erwiesen zu haben, dass die flüchtigen Säuren des Crotonöls nicht Glieder der Fettsäurereihe, sondern die der Oelsäurereihe sind; kommt doch die Oelsäure, wie Schlippe erwiesen, in bedeutender Menge im Crotonöle vor.

Nach dieser der Vollständigkeit wegen nöthigen Abschweifung kehren wir zu der Beschreibung der Buchheimschen Untersuchungen zurück. Der oben erhaltene Baryum-

niederschlag wurde bei mässiger Wärme getrocknet und darauf mit Aether geschüttelt. Nach 24 stündigem Stehen wurde der in Aether gelöste Antheil mittelst Hebers abgehoben, neuer Aether hinzugesetzt und dies Verfahren fortgesetzt, so lange sich noch etwas im Aether löste. Der im Aether nicht lösliche Rückstand wurde mit Salzsäure und Aether geschüttelt; nach dem Abdestilliren des Aethers blieben die festen Fettsäuren des Crotonöls zurück. Nach Schlippe bestehen dieselben aus Stearinsäure, Palmitinsäure, Myristinsäure und Laurinsäure. Diese Säuren wurden von Buchheim nicht weiter untersucht, da sie für die Wirkung des Crotonöls keinerlei Bedeutung haben. Der in Aether gelöste Antheil des Niederschlages wurde mit einer Mischung von 1 Theil gewöhnlicher Salzsäure und 2 Theilen Wasser geschüttelt (um nicht etwa durch concentrirte Salzsäure die Crotonölsäure zu zersetzen), der abgegossene Aether noch mehrmals mit neuen Portionen verdünnter Salzsäure und dann mit Wasser zusammengebracht. Nach dem Abdestilliren des Aethers blieb eine ölige Flüssigkeit zurück, die bei gelinder Wärme digerirt wurde, um den anhaftendeu Aether nach Möglichkeit zu vertreiben. Nachdem die ölige Flüssigkeit mit weingeistiger Ammoniaklösung versetzt und mit Weingeist verdünnt worden war, wurde sie einer fractionirten Fällung durch concentrirte Chlorbaryumlösung unterworfen. Von den fünf auf diese Weise erhaltenen Niederschlägen wurde der letzte aufgehoben, die übrigen vier in Aether gelöst, durch verdünnte Salzsäure zersetzt und nach Abdestilliren des Aethers wiederum einer fractionirten Fällung mit concentrirter Chlorbaryumlösung unterworfen; der zuletzt erhaltene Niederschlag wurde auch hier aufgehoben. Dies Verfahren wurde noch dreimal wiederholt. Die bei der letzten fractionirten Fällung erhaltenen Niederschläge

wurden getrocknet und jeder für sich wiederholt mit Alkohol ausgekocht. Nach dem Erkalten des alkoholischen Auszugs des ersten Niederschlags schied sich ein krystallinischer Bodensatz ab, der unter dem Mikroskop feine Krystalle erkennen liess. Getrocknet, geglüht und als schwefelsaurer Baryt bestimmt, ergab derselbe 21,543 pc. BaO. Der oleïnsaure Baryt verlangt 21,90 pc. Der vom Weingeist nicht gelöste Theil des ersten Niederschlags wurde in Aether gelöst, filtrirt und nach dem Verdunsten des Aethers in gleicher Weise verbrannt. Derselbe ergab I. 21,041, II. 20,960 BaO, stand also dem auskrystallisirten Theil in seiner Zusammensetzung sehr nahe. Buchheim meint, dass der gesammte erste Niederschlag aus nahezu reinem oleïnsauren Baryum bestand.

Nach dem Auskochen des zweiten Niederschlags mit Weingeist, schied sich ebenfalls ein, unter dem Mikroskop betrachtet, krystallinischer Bodensatz ab, der denselben Procentgehalt an BaO lieferte, wie beim ersten Niederschlag, während der in Weingeist nicht gelöste Theil, wie oben behandelt, I 20,157, II 20,106 pc. BaO ergab.

Auch aus dem dritten Niederschlag wurde nach Auskochen mit Weingeist ein weisser krystallinischer Bodensatz erhalten. Derselbe ergab: I. 21,643 BaO, II. 21,573 pc. BaO; der vom Weingeist nicht gelöste Theil ergab I. 18,896, II. 18,898 pc. BaO.

Der vierte Niederschlag lieferte, in der obigen Weise behandelt, ebenfalls Krystalle. Dieselben enthielten I. 20,665, II. 20,600 pc. BaO, der Rückstand dagegen I. 18,980, II. 18,976 pc. BaO.

Die Differenz des Procentgehaltes an BaO zwischen den aus der Alkohollösung sich abscheidenden Krystallen und dem in Alkohol nicht löslichen Rückstande giebt Buchheim

Veranlassung namentlich in den beiden letzten Niederschlägen ein Gemenge zweier öligen Säuren anzunehmen, von dem die eine Oleïnsäure ist, während die andere ein höheres Moleculargewicht besitzt als diese und deshalb niedrigere Procentzahlen für den Baryt ergiebt.

Wie erwähnt wurden bei den obigen fractionirten Fällungen die jedesmal zuletzt erhaltenen Niederschläge bei Seite gelegt. Da die zuerst erhaltenen Niederschläge vorzugsweise aus oleïnsaurem Baryum bestanden, so musste in den letzten Niederschlägen eine grössere Menge der zweiten Säure enthalten sein. Dieselben wurden in Aether gelöst und die daraus abgeschiedenen Säuren in zwei Portionen durch Chlorbaryum ausgefällt. Beide Niederschläge des Baryt wurden zur Entfernung von eventuell darin noch befindlichem ölsaurem Baryum mit Alcohol ausgekocht, wobei der ölsaure Baryt hätte in Lösung gehen müssen. Der Alcohol schied jedoch nach dem Abfiltriren und Erkalten des Filtrats kein oleïnsaures Ba in Krystallen aus. Der erste Niederschlag ergab, nachdem er in Aether gelöst worden war, I. 17,791 pc. BaO, II. 19,811 pc. BaO. Die ätherische Lösung des zweiten Niederschlags „filtrirte leider nicht ganz klar und gab deshalb etwas höhere Procentzahlen", nämlich I. 18,890, II. 18,893 pc. BaO. Jeder der beiden Niederschläge wurde nun für sich in Aether gelöst und die freie Säure dargestellt. Beide Portionen zeigten in hohem Grade sowohl die hautentzündende als auch die abführende Wirkung des Crotonöls; die aus den erwähnten Baryumniederchlägen abgeschiedene Säure ist demnach nach Buchheim der wirksame Bestandtheil des Crotonöls. Dieser Säure giebt er den Namen Crotonolsäure.

Als ich meine vergleichenden Versuche über die Wirkungen der von Senier als in scharfem, principiellen Gegensatz zu einander stehenden zwei Theile des Crotonöls, von denen der eine in Alkohol löslich, der andere unlöslich sein sollte, anstellen wollte, musste es mir darum zu thun sein, einen Begriff über das quantitative Verhältniss des wirksamen Stoffes zu der gesammten in Anwendung kommenden Oelmenge zu gewinnen, unter welchem wirksamen Stoffe die Crotonolsäure Buchheim's zu verstehen, ich a priori geneigt war.

Zu genanntem Zweck verfuhr ich auf den Rath Prof. Kobert's in folgender Weise: nachdem ich mir durch Behandeln des käuflichen Crotonöls mit absolutem Alkohol eine grössere Masse des nach Senier lediglich das hautreizende Princip enthaltenden Antheils dargestellt hatte, wurden 60 Cctm. desselben mit heissgesättigter filtrirter Barytlösung versetzt; es bildete sich ein massiger weiss gefärbter Brei, während sich die Farbstoffe des Oels zum Theil im Wasser lösten. Nach wiederholtem Zu- und Abgiessen neuer Quantitäten der heissen gesättigten Barytlösung, wurde die schmierige Masse mit kaltem, destillirtem Wasser anhaltend ausgewaschen, um den überschüssigen Baryt und die in Wasser löslichen Baryumverbindungen der Essigsäure, Buttersäure und Tiglinsäure nach Möglichkeit zu entfernen. Nachdem die grösste Menge des Wassers abgegossen war, wurde die völlige Entfernung desselben durch Anwendung mässiger Hitze unterstützt, zu der breiigen Masse Aether gesetzt und geschüttelt. Am andern Morgen fand sich über der trüben Masse eine gelb gefärbte klare Lösung, nach deren vorsichtiger Entfernung neuer Aether in reichlicher Menge zumRückstand hinzugesetzt wurde. Dies Verfahren wurde unter häufigem Schütteln im Lauf des Tages mehrmals wiederholt, am andern Morgen die

gesammelten aetherischen Auszüge und zuletzt auch die den in Aether unlöslichen Rückstand enthaltende trübe Flüssigkeit auf das Filter gebracht. Auf dem Filter bleiben dabei die Barytsalze der Stearin, Palmitin-Myristin und Laurinsäure; im Filtrat müssen sich ölsaures und crotonolsaures Baryum finden. Der auf dem Filtrate gebliebene Rückstand wird wiederholt mit Aether ausgewaschen; aus dem Filtrat verdunstet der Aether und lässt eine braun gefärbte, halbflüssige Seife zurück. Aus dieser wird endlich durch mässiges Erhitzen der letzte Aether vertrieben und Alkohol hinzugesetzt; in letzterem löst sich ein Theil der Seife, während der andere an Consistenz gewinnt und ungelöst bleibt. Die alkoholische Lösung wird wiederholt entfernt, neuer Alkohol zur ungelösten Seife hinzugesetzt, und dies Verfahren so lange fortgesetzt, als eine Probe der alkoholischen Lösung beim Verdunsten des Alkohols einen Rückstand gab. Die ungelöste Seife wurde in der Menge von 13,4 Grm. erhalten, aus der alkoholischen Lösung wurden 33,2 Grm. anscheinend unverseiften Oeles erhalten. Die 13,4 Grm. zeigten absolut keinen Geschmack, und hatten, selbst wenn sie in reichlicher Menge genommen wurden, keine üble Wirkung, hingegen war der aus dem Alkohol gewonnene Theil von intensiv kratzendem Geschmack und brachte auf der Haut ein Exanthem hervor. Eine vorgenommene Bestimmung des Barytgehalts des aus dem Alkohol abgeschiedenen Oels ergab nur sehr wenig Baryt; es war also keine vollkommene Verseifung zu Stande gekommen, vielleicht nur soviel verseift worden als freie Crotonolsäure vorhanden gewesen war, denn das Oel reagirte jetzt neutral. — Um die Verseifung vollständig zu machen, wurde jetzt das Oel, mit heissgesättigter Barytlösung versetzt, auf das Dampfbad gebracht und nun stärkerer Hitze ausgesetzt. Darauf wurde die

gebildete, von Wasser befreite Seife in Alkohol gelöst und nach Verdunsten desselben der Barytgehalt bestimmt, es ergaben sich jetzt c. 10 pc. BaO. (Ich komme auf diese Zahl auf Seite 30 zurück.)

Da es mir nicht darum zu thun war, die chemische Seite der Crotonwirkung einer eigenen Untersuchung zu unterziehen, bin ich weit entfernt, diesem Versuch der Darstellung des crotonölsauren Bariums die vom chemischen Standpunkt geforderte Genauigkeit zusprechen zu wollen; mir genügte ein ungefährer Massstab für die Beurtheilung der wirksamen Dosis bei meinen Versuchen, die den Zweck haben sollten, die angenommenen principiellen Unterschiede der beiden Theile des Crotonöls am Thierversuch zu prüfen und fand ich bei meiner oben beschriebenen Behandlung, dass etwa die Hälfte des untersuchten Oels sich indifferent erwies.

Senier giebt an, der für das Crotonöl characteristische Geschmack sei an ein in Alkohol lösliches Baryumsalz bei seinen Untersuchungen gebunden gewesen; in meinem Versuch bestätigt sich diese Angabe Senier's. Mit der Löslichkeit des crotonolsauren Baryums in Alkohol verlieren die Versuche Buchheim's von dem Momente an, wo er an die Untersuchung der durch fractionirte Fällung mit Chlorbaryum erhaltenen Niederschläge ging, ihren quantitativen Werth. Vergegenwärtigen wir uns den Gang derselben nochmals in Kürze, so finden wir für den in Alkohollösung gegangenen Theil des Crotonöls sowol als auch für den nicht gelösten Theil des Oeles von Buchheim die gleiche Methode der Untersuchung und Trennung des nach Entfernung der flüchtigen und festen Fettsäuren zurückgebliebenen, die characteristischen Eigenschaften des Crotonöls in ausgeprägtester Weise zeigenden Oeles angewandt. Der durch Chlorbaryum aus dem Gemenge der freien

Säuren jedesmal erhaltene Niederschlag wird mit Weingeist gekocht; das aus der Lösung beim Erkalten herauskrystallisirende oleïnsaure Baryum ergiebt in so reiner Form erhalten bei der quantitativen Bestimmung die für das oleïnsaure Baryum erforderlichen procentischen Zahlen. Es ist kein Zweifel vorhanden, dass in dem Gemenge der Säure, das Buchheim in seiner früheren Arbeit als Crotonölsäure beschrieb, die Oleïnsäure einen Bestandtheil bildete, der ebenso wie die flüchtigen und festen Fettsäuren ohne Bedeutung für die Wirkung des Crotonöls ist. Diese Entdeckung ist durch die Anwendung des Weingeists nicht nur nicht gehindert, sondern im Gegentheil gefördert werden, weil es Buchheim jetzt möglich wurde, quantitative Bestimmungen an den Krystallen des oleïnsauren Baryums mit der nöthigen Sicherheit auszuführen. In kochendem Weingeist ist das oleïnsaure Baryum in geringem Maasse löslich und scheidet sich beim Erkalten der Lösung in Krystallen aus, das crotonolsaure Baryum dagegen löst sich auch in kaltem Alkohol und scheidet sich erst beim Verdunsten desselben aus. Es ist wol anzunehmen dass, wie auch Buchheim es ausspricht, bei der Fällung durch Chlorbaryum das oleïnsaure Baryum sich zuerst ausscheidet, woher Buchheim in den ersten Niederschlägen aus den Krystallen und dem in Alkohol nicht gelösten Theil für das oleïnsaure Baryum characteristische Procentzahlen finden konnte, während in den weiteren Niederschlägen sich eine Differenz zwischen den Procentzahlen des in Alkohol unlöslichen Theils und den aus der Alkohollösung sich ausscheidenden Krystallen geltend macht. Vielleicht ist das so erklärlich, dass in den weiteren Niederschlägen die Menge des crotonolsauren Barium zu gross war, um völlig in 75% Alkohol gelöst zu werden; ein Theil desselben blieb zurück, brachte den Procentgehalt des oleïn-

sauren Baryums an Baryum zum Sinken und veranlasste bei der Untersuchung der jedesmal zuletzt erhaltenen und bei Seite gestellten Niederschläge den characteristischen Geschmack und die hautentzündende Wirkung der Crotonolsäure. Auf die von Buchheim für die Sättigung der Crotonolsäure angegebenen Zahlen I. 17,791, II. 17,811 pc. BaO kann aus den angeführten Gründen nichts gegeben werden, sie beziehen sich offenbar auf durch die Gegenwart von crotonolsaurem Baryum verunreinigtes oleïnsaures Baryum.

Aus diesen Betrachtungen geht hervor, dass die Werthe 17,7 und 17,8% BaO im crotonolsauren Baryt noch zu hoch sind, da immer noch viel oleïnsaurer beigemischt war. Es ist wahrscheinlich, dass der von mir gefundene Werth von 10% der Wahrheit näher liegt.

Von der Meinung ausgehend, das nach Entfernung der flüchtigen und festen Fettsäuren zurückbleibende Oel bestehe nach Ausfällung der Barytsalze und Regeneration der Säuren aus einem Gemenge der Oleïn- und Crotonolsäure, stellt Buchheim weitere Versuche über das Verhalten seiner Crotonolsäure an. Da die Zersetzungen der Oleïnsäure einigermassen bekannt seien, meint er die von denselben abweichenden Zersetzungsproducte auf die Crotonolsäure schieben zu dürfen und kommt bei der Benutzung dieses Gemenges von Oleïn- und Crotonolsäure und Anwendung von Salpetersäure und in zweiter Linie von Kalihydrat zu dem Resultat, dass die Ricinolsäure und Crotonolsäure in nahem Zusammenhange ständen. Beide geben ihm bei der trockenen Destillation des neutralen Natriumsalzes Oenanthol, beim Kochen mit Salpetersäure Oenanthylsäure.

Stellen wir zum Schluss die Resultate dieser zweiten Arbeit Buchheims wie sie uns für die Art der Wirkung

des Crotonöls interessiren, zusammen, so finden wir gegenüber der früheren Meinung, die Wirkung beruhe auf Beimengung von Zersetzungsproducten, hier die Ansicht, die Crotonolsäure sei der wirksame Bestandtheil, der in freiem Zustande die hautentzündende Wirkung und den Geschmack des Crotonöls zeige, als Glycerid aber sich in dieser Hinsicht unwirksam verhalte; die abführende Wirkung sei gleichfalls durch sie bedingt, indem sie im Darm aus ihrem Glycerid abgespalten werde.

3. Senier's Theorie über die wirksamen Bestandtheile des Crotonöls.

Auf Grund seiner im Jahre 1878 angestellten Untersuchungen über das Verhalten des Crotonöls zum Alkohol [1]), die ihn zu dem Schluss führten, jedes Crotonöl enthalte einen in Alkohol löslichen und einen darin unlöslichen Theil, stellt Senier im Jahre 1883 eine Theorie [2]) über die wirksamen Principe des Crotonöls auf, die sich gegenüber den bisherigen im Vorstehenden ausgeführten Anschauungen in einen scharfen Gegensatz stellt.

Bei jenen Untersuchungen war ihm aufgefallen, dass der in Alkohol unlösliche Oelrest auf die Haut gestrichen, keine entzündende Wirkung hatte, während der nach Verdunsten des Alkohols erhaltene gelöste Antheil diese Eigenschaft in hohem Maasse besass. Das gleiche Verhalten zeigten alle fünf von ihm untersuchten Oele: bei allen blieb ein in dem angewandten Alkohol unlöslicher Rest, der gegenüber dem in Lösung gegangenen hautentzündend wirkenden, sich auf der Haut völlig indifferent verhielt. Das Alkoholresiduum war

1) Pharmaceutical Journal and Transactions 1878. 3. V. 8 p. 705.
2) Pharmaceutical Journal and Transactions 1883. 3. pag. 446.

bräunlich, hatte den specifischen Geruch; es enthielt Krystallnadeln in Suspension, die beim Erwärmen sich auflösten. Das ausgeschiedene Oel war dagegen von gelber Farbe und wurde erst bei 16° F. dick. Wurde der in Alkohol lösliche Theil für sich oder mit Salzsäure oder mit einer starken Lösung von Kalilauge stark erhitzt, so verlor er nichts von seiner Activität (ein Punkt auf den ich noch zurückkomme.)

Als nun vollends zu diesen Gegensätzen noch der trat, dass der in Alkohol unlösliche Theil abführende Wirkung zeigte, der in Alkohol lösliche aber nicht, fühlte sich Senier veranlasst, im Crotonöl zwei wirksame Principe anzunehmen, die durch Alkohol von einander getrennt werden könnten. Der in Alkohol lösliche Theil des Oels sei oder enthielte das hautreizende Princip, der darin unlösliche dagegen das abführende. Durch Ausschütteln mit Alkohol könne das hautreizende Princip entfernt und das Crotonöl von seinen die Anwendung unbequem machenden Bestandtheilen befreit werden.

Senier spricht es aus, er sei durch die herrschende Ansicht der Therapeuten bewogen, geneigt gewesen, dem hautreizenden Bestandtheil des Crotonöls auch zugleich die abführende Wirkung zuzuschreiben; auf Grund seiner Experimente aber müsse er den principiellen Unterschied der beiden durch Alkoholbehandlung erhaltenen Theile des Oeles betonen. In dem in Alkohol löslichen Theile befinde sich kein purgirendes Princip, in dem in Alkohol unlöslichen Theile kein blasenziehendes Princip. In der Gabe von $^1/_{10}$ bis höchstens $^1/_2$ Gran brachte der in Alkohol unlösliche Theil regelmässig Abführung herbei, die nie von unangenehmen Nebenwirkungen begleitet war. Das blasenziehende Oel verursachte in „ähnlichen“ Dosen keine purgirende Wirkung, aber eine erhebliche Reizung der Verdauungswerkzeuge begleitet von Nausea.

Weiter berichtet Senier über seine Versuche die Natur des blasenziehenden Princips zu ergründen. Es wurde vergeblich versucht durch Anwendung lösender Mittel eine Trennung des in Alkohol löslichen Oeles zu bewerkstelligen. Dann wurde das Oel der Destillation unterworfen und zwar allein, mit Säuren, Alkalien u. s. w. Verschiedene Destillate wurden auf diese Weise erhalten, aber sie waren alle nicht blasenziehend. Das Oel enthielt demnach kein flüchtiges, freies, blasenziehendes Princip. Darauf wurde das Oel verseift, um zu bestimmen, ob die Fettsäuren oder „die alkoholischen Radicale“ das blasenziehende Princip enthielten. In erster Linie wurden die freien Säuren verseift.

50 Grm. des in Alkohol löslichen Oels wurden zu diesem Behufe im Wasserbad eine Stunde lang mit $12^1/_2$ Grm. doppeltkohlensauren Natrons und 10 Grm. Wasser digerirt, die entstehende Seifenmasse wurde mit Petroleumäther zusammengerührt, das Ganze in ein Filter gebracht und wiederholt mit Petroleumäther gewaschen. Das Filtrat, welches das nicht verseifte neutrale Oel enthielt, wog nach dem Verdunsten des Petroleumäthers 32,7 Grm. Die Differenz entsprach den freien, fetten Säuren. Die im Filter gebliebene Seife wurde in heissem Wasser gelöst und durch Schwefelsäure zersetzt. Die freien Fettsäuren, die sich in weissen Flocken ausschieden, wurden gesammelt und gewaschen, in Alkohol gelöst und zur Krystallisation gebracht. In diesem Stadium zeigte ihr Schmelzpunkt ungefähr Palmitinsäure an. Die blasenziehende Eigenschaft hat also ihren Sitz nicht in den freien Fettsäuren.

Zurückkehrend zu dem neutralen Oel wurde dieses verseift durch 10 Grm. kaustischer Soda und 20 Grm. Wasser. Beim Abkühlen der Seife setzte sich oben eine feste Masse

ab, von welcher die das alkoholische Radical enthaltend wässrige Lösung klar abgegossen wurde. Die wässrige Lösung gab keine merkliche Spur eines blasenziehenden Princips. Die Seife wurde in heissem Wasser gelöst, durch Schwefelsäure zersetzt und die freien Säuren abgetrennt. Vor der Zersetzung hatte die Seife keine Tendenz zum Blasenziehen, aber die befreiten Säuren waren stark blasenziehend. Das blasenziehende Princip hat also seinen Sitz in den Fettsäuren. Die Versuche weiterer Trennung hatten wenig Erfolg. Senier kommt schliesslich bei seinen Untersuchungen zu folgenden Resultaten:

1. Das blasenziehende Princip ist in den Säuren enthalten, welche den niedrigsten Schmelzpunkt besitzen.

2. Das Bleisalz ist in Aether löslich, jedoch nicht vollständig, oder nur wenig in Alkohol.

3. Das blasenziehende Princip ist in den Säuren enthalten, die am schwersten durch Alkalien verseift werden.

4. Es ist in den Säuren enthalten, welche zuerst befreit werden, wenn die Alkaliseifen durch Säuren zersetzt werden.

Nach einigen weiteren Versuchen wurden die Säuren in folgende vier Gruppen getrennt:

1. Diejenigen, welche in Alkohol unlösliche Ammonsalze bilden. (Palmitinsäure.)

2. Diejenigen (nach Entfernung der ersteren), welche aus alkoholischer Lösung durch Magnesiumacetat niedergeschlagen werden.

3. Diejenigen, welche bei Abwesenheit der beiden ersten als unlösliches Baryumsalz in alkoholischer Lösung niedergeschlagen werden. (Oleïnsäure etc.)

4. Diejenigen, deren Baryumsalze in Alkohol löslich sin-

Der Gewinn an Säuren betrug in runden Zahlen: in der ersten Gruppe: 15 %, in der zweiten: 20 %, in der dritten: 40 %, in der vierten 25 %. Die Säuren der drei ersten Gruppen waren nicht blasenziehend. Aber die vierte Gruppe enthielt die blasenziehende Säure. Das Baryumsalz dieser blasenziehenden Säure ist also in Alkohol löslich.

Die Säure der vierten Gruppe war dunkelbraun und blieb bis 50° F. flüssig. Bei Berücksichtigung des niedrigen Schmelzpunktes, der Löslichkeit der Metallsalze, der Resultate der Experimente zur Trennung der Säuren durch die verschiedenen Gefrierpunkte ihrer Glyceride und durch theilweise Verseifung, meint Senier, dass diese neue Säure der Oelsäure und damit der Ricinus- und Leinoelsäure nahe stehen müsse.

Dieses ist in möglichster Kürze wiedergegeben, der Inhalt der Senier'schen Arbeiten, welche in der englischen Presse grossen Beifall, namentlich auch von Seiten der Aerzte fanden. — Als Resultat seiner Arbeiten sieht er den Nachweis an, dass das blasenziehende Princip in den gebundenen, nicht flüchtigen Fettsäuren seinen Sitz hat, dass es also selbst eine Säure ist und dass diese der Oelsäure nahe stehe.

Den in Alkohol löslichen Theil des Crotonöls hat Senier einer gründlichen Untersuchung unterworfen, nicht hingegen den, wie er meint, darin unlöslichen. Was giebt ihm aber dann das Recht von einem principiellen Unterschied dieser beiden Theile des Crotonöls zu sprechen? Auf die ungleiche Wirkung der beiden Theile allein dürfte er doch gewiss nicht seine Theorie gründen; erst der Nachweis, jene wirksame Säure befinde sich nicht in dem in Alkohol unlöslichen Theil, hätte ihn dazu berechtigen können. Und in welchem Theile des in Alkohol löslichen Oels findet er sein

blasenziehendes Princip? In dem neutralen Oel, dass ihm nach Entfernung der freien Säuren zurückblieb. Dieser Theil des Oeles aber hätte ihm direct auf die Haut gerieben, gleichfalls kein Exanthem gegeben; er hätte gesehen, dass er es mit einem Oel zu thun hatte, dass sich von seinem purgativen Princip nur dadurch unterschied, dass es in Alkohol löslich war, hingegen hätte es ihm diese purgative Wirkung ebenso gut gezeigt wie das nicht gelöste Oel. Dass ihm bei der Verseifung den freien Säuren, die characteristischen Eigenschaften derselben entgingen, erklärt sich leicht aus der Anwendung der concentrirten Sodalösung, die wie in den ersten Versuchen Buchheim's die concentrirte Kalilauge auch hier die wirksame Crotonolsäure zerstörte. Dass die concentrirte Kalilauge sowol als die concentrirte Salzsäure und die hohe Temperatur entgegen der Ansicht Senier's den wirksamen Bestandtheil des Crotonöls in einen unwirksamen verwandelt, hat Buchheim erwiesen und kann ich dieses Verhalten auch von mir aus bestätigen.

In anderer Richtung bestätigt Senier durch seine Entdeckungen die Ansicht Buchheim's, die neue Säure stehe der Oelsäure nahe; er findet ferner, das Baryumsalz derselben sei in Alkohol löslich, worüber Buchheim sich unklar war und macht in dieser Beziehung einen Fortschritt in der Isolirung des wirksamen Princips des Crotonöls.

Die Untersuchungen Senier's sind nicht geeignet an der durch Buchheim erschlossenen Anschauung von der Wirkungsweise des Crotonöls etwas zu ändern. Die Eigenthümlichkeiten des Oeles, der Geschmack, die blasenziehende Wirkung die leichte Löslichkeit auf der einen, der indifferente Geschmack und die augenscheinliche Unlöslichkeit auf der

anderen Seite — waren — obgleich in der Litteratur längst bekannt — für Senier Grund genug eine Theorie zu gründen, für die Beweise zu schaffen, er sich erst nachträglich bemühte. Wenn er jetzt auch Untersuchungen an dem in Alkohol unlöslichen Theil machen wird, wird er erstaunt sein, dieselben Verhältnisse zu finden, wie in dem von ihm schon mit einiger Genauigkeit untersuchten löslichen Theil. Dann wird er finden, dass die Säuren, deren Baryumsalze in Alkohol löslich sind, stark blasenziehend sind und zu dem Schluss kommen, dass er sich in der principiellen Verschiedenheit der beiden Theile des Crotonöls geirrt hat. Vielleicht kommt er dann zu einer vollen Bestätigung der Ansichten Buchheims oder entdeckt, da ihm die Arbeiten des letzteren bis dahin nicht bekannt geworden sein werden, den wirksamen Bestandtheil des Crotonöls zum zweiten Mal.

Den Ausgangspunkt fast sämmtlicher, über das Crotonöl angestellter Untersuchungen bildet das Verhalten desselben zum Alkohol.

Im folgenden Abschnitt will ich dieses Verhalten daher einer eingehenderen Besprechung unterziehen und werde dabei Gelegenheit haben, wiederholt auf die Theorie Senier's zurückzukommen.

4. Das Verhalten des Crotonöls zum Alkohol.

Nimmo [1]) in Glasgow war der erste, der diese für die Entwicklung einer späteren Theorie wichtige Frage in Untersuchung zog. Er fand, dass 45% des Oeles sich in Alkohol lösten und dass dieser in Alkohol lösliche Theil ein scharfer,

1) Buchner: Repertorium für d. Pharmacie XV, pag. 234.

laxirender Stoff sei, während 55 Theile sich in Alkohol nicht lösten, wie reines Oel, z. B. Olivenoel sich verhielten und ohne jede abführende Eigenschaft waren. Diese Beobachtung Nimmo's stammt aus dem Jahre 1823. Dennoch findet sich noch im Jahre 1839 in der Pharmacopoe [1]) der Gesellschaft der Aerzte von Edinbourgh die Angabe, dass das Oel mit seinem eigenen Volum Alkohol geschüttelt und erwärmt, sich nach einiger Zeit absetze, ohne an Volum verloren zu haben; der Alkohol muss dazu möglichst rein sein. Diese Prüfungsmethode ging in verschiedene Werke über und findet sich z. B. auch in den Jahrgängen des Pharmaceutical Journal[2]) von 1844 und 1849. Im Jahre 1850 aber trat die Frage in ein neues Stadium, als Pereira[3]) nachwies, dass das Crotonöl bei dieser Methode bisweilen an Volum verliere (er bestätigt also die Ansicht Nimmo's), so in einem Fall $^1/_4$ seines Volums. Pereira schob dies auf Verunreinigungen und nahm an, dass mit der Zeit der in Alkohol lösliche Theil des Oeles zunimmt, und dass die Saamen, die erst in England verarbeitet werden, mehr davon enthielten, als das frisch in Ostindien aus den Saamen gepresste Oel. — Im Jahre 1864 findet sich in der Brittischen Pharmacopoe [4]) die Angabe, dass Crotonöl mit seinen eigenen Volumen Alkohol geschüttelt und mässig erhitzt, eine klare Lösung bilde, aus der sich beim Abkühlen $^3/_4$ des Oeles wieder abscheiden. Diese Angabe erfährt im Pharmaceutical Journal [5]) eine Kritik in zwei Artikeln, die übereinstimmend diese Verhältnisse für das Ostindische Oel

1) Pharmaceutical Journal and Transactions 1865, 2, Vol. VI, Nr. VII, pag. 387.

2) Das vorige Citat.

3) Das vorige Citat.

4) Das vorige Citat.

5) Das vorige Citat.

gelten lassen wollen, das englische Oel dagegen löse sich leicht und gut bei jeder Temperatur in Alkohol und bleibe auch darin gelöst.

Waringtons machte darüber 16 Versuche, aus denen er schliesst: Oel aus frischen Saamen löst sich in Alkohol von spc. Gewicht 0,794—0,796 nicht mehr als zu 20 % bei einer Temperatur von 50° F., d. h. bei ca. 15° C. Wenn aber das Crotonöl sich chemisch verändert hat, sei es durch Verharzung oder Oxydation an der Luft, oder ist dasselbe zwar frisch ausgepresst, aber aus Saamen die lange gelegen und sich dabei verändert haben, dann löse sich das Oel gut in Alkohol, ganz wie Pereira angegeben hätte.

Während Waringtons in seinen Beobachtungen zu dem Schlusse kommt, dass das Crotonöl unter Umständen sich völlig löst, meint Senier[1]), der sich mit diesem Gegenstand auch beschäftigt hat, er hätte kein Oel finden können, das sich völlig löse, wol aber constatirt er, dass der lösliche Anteil des Oeles mit der Zeit zunehme. (Was doch nur auf Kosten des anderen geschehen konnte.)

Er stellt eine Tabelle für die Löslichkeit des Crotonöls je nach dem Alter desselben zusammen und findet die Löslichkeit des

frisch ausgepressten	Oeles	zu	20 %
3 Monate alten	„	„	40 „
3 Jahre „	„	„	55 „

bei noch älteren Oele lösten sich 60 %.

Diese Experimente wurden bei gewöhnlicher Temperatur gemacht. Auch kommt er zu dem Resultate, dass es einerlei sei, ob man absoluten Alkohol oder Alkohol vom spc. Ge-

1) Pharmaceutical Journal and Transactions 1878, 3. Vol. 8, pag. 708.

wicht 0,838 (also ca. 85°) anwende, und meint 3 — 5 Aus-schüttelungen mit letzterem genügten, den in Alkohol löslichen Anteil auszuziehen.

Aus dem Angeführten geht hervor, dass die Frage über das Verhalten des Crotonöls zum Alkohol seit dem Beginn dieses Jahrhunderts mit stets verschiedenen Resultaten venti-lirt wurde. Es sind die widersprechendsten Angaben gemacht worden und jedes Mal scheint der betreffende Experimentator ausser Pereira, Warington und Senier das an dem Oele, mit welchem er experimentirte — wofern dasselbe sonst die specifischen Eigenschaften bot, purgirend wirkte und auf der Haut Blasen zog — gefundene Verhalten zum Alkohol für das Crotonöl im Allgemeinen für characteristisch erklärt zu haben, während es doch üei der notorischen Wirksamkeit der betreffenden Oele (das Verhalten gegen Alkohol hatte den Zweck, die Probe der Reinheit des Oeles zuliefern) nahe gelegen hätte, die Löslichkeit in Alkohol für wechselnd zu erklären [1]). Zu diesem Schluss kamen nur Pereira, Warington und Senier. Warington scheint mir die Frage zu einem guten Ende geführt zu haben, indem er behauptet, dass es Oele giebt, die sich gut und in jedem Verhältniss in Alkohol lösen.

Während meiner Untersuchungen standen mir vier Sorten Crotonöl zu Gebote. Zwei bezog ich aus der hiesigen Droguenhandlung, eines derselben stammte aus England, das-

1) In deutschen Handbüchern der pharmaceutischen Chemie finden sich gleichfalls abweichende Angaben, doch wird das Crotonöl meist für in Alkohol löslich erklärt. Nach den meisten Angaben löst sich das Crotonöl in 36 Th. Alkohol. Diese Angabe findet sich auch in Benedikt's: Analyse der Fett- und Wachsarten. Berlin 1886, während Binz: Vorlesungen über Pharmacologie 1886, III. Abthl. pag. 827 die Angabe macht, das Crotonöl löse sich je nach dem Alter desselben in 30—60 Th. Alkohol.

dritte stammte von E. M e r ck in Darmstadt, das vierte stellte ich mir selbst aus Crotonsaaren dar, die ich aus Petersburg kommen liess und über deren Alter ich keine Aussage machen kann.

80 c'ctm. eines von E. Merck in Darmstadt bezogenen Crotonöls wurden mit 120 c'ctm. absoluten Alkohols versetzt. Nach mehreren Stunden beginnt die Ausscheidung, die bis zum anderen Morgen die Oelmenge von 39 c'ctm. ergiebt.

Nachdem sich im Laufe mehrerer Stunden nichts mehr ausgeschieden hatte, wurde die alkoholische Lösung entfernt und zu den 39 c'ctm. Oel 80 c'ctm. absoluten Alkohols gefügt; in kurzer Zeit schieden sich 17 c'ctm. aus. Da die Menge im Laufe von vier Stunden nicht zugenommen hatte, wurde wie oben verfahren, zu den 17 c'ctm. Oel 40 c'ct. abs. Alkohol hinzugefügt; es scheiden sich jetzt 14 Cctm. Oel aus. In derselben Weise wurden 30 c'ctm., 24 c'ctm. und nochmals 30 c'ctm. absoluten Alkohols in Anwendung gezogen; die ausgeschiedenen Mengen betrugen hierbei: 12 c'ctm., 10,75 c'ctm. und $9^1/_2$ c'ctm. Durch sechsmaliges Anwenden von absolutem Alkohol im Ueberschuss waren somit von den 80 c'ctm. $70^1/_4$ in Lösung gegangen.

Nach jedesmaligem Zusatz von abs. Alkohol wurde der Masscylinder luftdicht verschlossen, die alkoholischen Lösungen wurden durch Verdunsten auf dem Wasserbade vom Alkohol befreit und in besonderen Schalen zu weiterer Prüfung aufgehoben.

Es zeigt sich in diesem Versuch ein ausgesprochen verschiedenes Verhalten einzelner Teile des Crotonöls gegenüber absolutem Alkohol. Von den 80 c'ctm. Oel lösen sich der Reihe nach:

41	c'ctm	in	120	c'ctm.	abs.	Alkohol.
22	„	„	80	„	„	„
3	„	„	40	„	„	„
2	„	„	30	„	„	„
1¼	„	„	24	„	„	„
1	„	„	30	„	„	„

Danach hätte sich bei gleichmässiger Zusammensetzung des Oeles 1 c'ctm. in c. 3 c'ctm. abs. Alkohol lösen müssen, hier löste sich zuletzt 1 c'ctm. in 30 c'ctm. abs. Alkohols, also 10 mal schwerer. Es ist gewiss wahrscheinlich, dass sich die Lösung in abs. Alkohol bei Anwendung noch grösserer Mengen desselben hätte fortsetzen lassen, allein es würde dazu gewiss sehr grosser Alcoholquantitäten bedurft haben, indem sich das Oel beim letzten Versuch schon 10 mal schwerer löslich erwies, als beim ersten. —

Es geht aus diesem Versuche hervor, dass die Angabe Senier's im Crotonöl befänden sich zwei Theile von denen der eine in Alkohol löslich, der andere unlöslich sei, der Correctur bedarf, in sofern als von einer scharfen Trennung dieser beiden Oelbestandteile augenscheinlich nicht die Rede sein kann. Vielmehr zeigt sich, dass im Crotonöl Theile existiren, die sehr leicht in Alkohol löslich sind, neben solchen, die sehr schwer löslich sind. Vieles was sich in absolutem Alkohol leicht löst, wird von verdünntem erst nach Anwendung der grössten Quantitäten gelöst. Hierfür spricht folgender Versuch.

30 c'ctm. Merck'schen Crotonöls wurden vier Mal mit je 50 c'ctm. 75 % Alkohols versetzt; Von den 30 c'ctm. gingen nur 6 in Lösung. Der Rest von 24 c'cmt. wurde auf das Dampfbad gebracht, um ihn von jedem Rest anhaftenden

Alkohols zu befreien Zu 20 c'cmt. so behandelten Crotonöls kommen 40 c'ctm. abs. Alkohols; es lösen sich in kurzer Zeit 7 c'ctm., sodass ein Rest von 13 c'ctm. nachbleibt. Hätte ich durch fortgesetzte Anwendung von 50 c'ctm. 75 % Alkohols die Lösung des Oeles bis zu dem Punkte bringen wollen, zu dem ich sie durch einmalige Anwendung von 40 c'ctm. abs. Alkohols brachte, so hätte das viel mehr Alkohol und unendlich mehr Zeit in Anspruch genommen.

Senier sagt, es sei einerlei, ob man absoluten oder Alkohol vom spec. Gew. 0,838 anwendet. Dieses spec. Gew. entspricht einem Alkohol von ca. 85 %. Er findet, dass 3—5 Ausschüttelungen mit diesem Alkohol, wobei die Quantität desselben zu der des Oeles sich wie 7 und 6 verhielt, genügten, um den in Alkohol löslichen Theil zu entfernen. Ich kann das auf Grund der beiden angeführten Versuche nicht bestätigen; durch viermaliges Auschütteln mit 50 c'ctm. 75 % Alkohols waren nur sechs c'ctm. Oel gelöst worden, ein einmaliger Zusatz von 40 c'ctm. als. Alkohols löst sofort noch 7 c'ctm; es bleiben 13 c'ctm. zurück. Da im ersten Versuch von 80 c'ctm. 70 gelöst wurden und gewiss noch mehr hätten gelöst werden können, liegt es auf der Hand, dass von dem Reste von 13 c'ctm. schon in Analogie mit dem vorigen Versuch noch mehrere c'ctm. hätten gelöst werden können, abgesehen davon, dass ich die Grenze der Löslichkeit des Crotonöls in Alkohol überhaupt für keine absolute, sondern nur für eine relative halte. Den Beweis hierfür durch das Experiment zu liefern, hätte mich zu weit geführt die von Senier angeführte Thatsache, die ich bestätigen kann, dass jedes Crotonöl sich in dem gleichen oder geringeren Volum Alkohol löst, während ein Ueberschuss des letzteren einen Theil des

Oeles ausfallen macht, drängt zu der Annahme der Relativität der Unlöslichkeit des Crotonöls in Alkohol. Offenbar sind doch für das Crotonöl die Bedingungen der Löslichkeit in Alkohol ähnliche, wie beispielsweise bei der Carbolsäure die für die Löslichkeit in Wasser. Ebenso wie für die Carbolsäure mit steigender Wassermenge die Bedingungen der Löslichkeit wiederkehren, sollte es auch für das Crotonöl und den Alkohol a priori anzunehmen sein.

Eine Unterstützung findet diese meine Auffassung in dem thatsächlichen Vorkommen eines in absoluten Alkohol vollkommen löslichen Crotonöls, mag der Ueberschuss an Alkohol so gross sein, wie er wolle. Senier leugnet dieses Vorkommen, Waringtón und Pereira sprachen sich dafür aus und ich muss den beiden letzteren beipflichten, da mir ein Oel dieser Beschaffenheit zu Gebot stand.

50 c'ctm. eines aus der hiesigen Droguenhandlung bezogenen sehr activen Crotonöls wurden anfänglich mit der gleichen Menge abs. Alkohols versetzt; das Oel löste sich wie erwartet sofort klar im Alkohol. Bei allmäligem weiteren Alkoholzusatz erfolgte aber die erwartete Ausscheidung eines Theiles des gelösten Oeles nicht. Die gesammte Alkoholmenge betrug schliesslich 100 c'ctm. Der Maasscylinder wurde luftdicht verschlossen, zugleich eine geringere Quantität des Oeles mit der im Verhältniss gleichen Menge absoluten Alkohols gemischt, offen stehen gelassen. Im Laufe dreier Tage hatte sich in dem luftdicht verschlossenen Maasscylinder kein Oel ausgeschieden, im offenen dagegen schon im Laufe der ersten 24 Stunden eine geringe Menge, die im Laufe der nächsten Tage stetig zunahm. Es genügte also hier schon die aus der Luft absorbirte Feuchtigkeit, um aus der alkoholischen Lösung Oel auszuscheiden. Es ist dies von Belang

für die Behauptungen Senier's, es käme auf den Gradgehalt des Alkohols nicht an und er habe kein Oel finden können, das sich vollkommen in Alkohol löse.

In diesem Oele hätte Senier die vollkommene Löslichkeit in abs. Alkohol jedenfalls nicht gefunden; er hätte das Oel ruhig mit einem der fünf von ihm untersuchten Oelsorten, die einen in Alkohol unlöslichen Rückstand geben, identificirt, während es mir von principieller Bedeutung zu sein scheint, dieses abweichende Verhalten zweier Arten des Crotonöls constatirt zu sehen.

Zu der Lösung der 50 c'ctm. Crotonöl in absolutem Alkohol setzte ich, nachdem sich im Laufe dreier Tage keine Ausscheidung von Oel bemerkbar gemacht hatte, in Pausen und unter jedesmaligem Umschütteln der Flüssigkeit, Wasser zu nud zwar einen c'ctm. Auf dieseWeise konnte ich nach allmäligem Zusatz von 30 c'ctm. Wasser, die allmälig sich vollziehende Ausscheidung fast der ganzen in Anwendung gekommenen Oelmenge beobachten. Es liess sich nämlich in direktester Weise das verschiedene Verhalten verschiedengradigen Alkohols an der Scala des Maasscylinders ablesen. Es schieden sich so der Reihe nach aus: 8 c'ctm., 5 c'ctm., 12 c'ctm., 2 c'ctm., 1 c'ctm., 4 c'ctm., 2 c'ctm., 1 c'ctm., 1 c'ctm. etc. Die ungleichmässigen Zahlen haben ihren Grund darin, dass die Vollendung der Ausscheidung nicht jedes Mal abgewartet wurde, indessen konnte jedes Mal eine Zunahme der ausgeschiedenen Oelmenge constatirt werden. Der der Verdunstung auf dem Wasserbade unterworfene wässerige Alkohol ergab bei derselben etwa $^1/_2$ c'ctm. kratzend schmeckenden auf der Haut das characteristische Exanthem verursachenden Crotonöls.

Das dritte Crotonöl, das ich auf sein Verhalten gegen über Alkohol untersuchen wollte, bereitete ich mir auf folgende Weise: 100 Grm. ihrer Schaalen beraubter Crotonsaamen wurden in einer Reibschaale fein zerrieben und unter absoluten Alkohol gesetzt. Der Alkohol wurde etwa alle Woche gewechselt, die jedesmal erhaltene alkoholische Lösung, die eine intensiv gelbe Farbe hatte, bei Seite gebracht. Nachdem ich dies Verfahren etwa acht Mal wiederholt hatte und der in Anwendung kommende absolute Alkohol mir nichts mehr zu lösen schien, wandte ich statt seiner Aether an. Die erhaltenen alkoholischen Lösungen wurden filtrirt, verdunstet, wobei ich als Rückstand 44 c'ctm. eines dunkelbraun gefärbten, intensiv kratzenden, sauer reagirenden, auf der Haut ein Exanthem hervorrufenden Oels erhielt. Die ätherischen Lösungen wurden in gleicher Weise behandelt und ergaben nach Verdunsten des Aethers ein hellgelb gefärbtes Oel, welches neutral reagirte, indifferent schmeckte und die Haut nicht reizte, in der Menge von 3 c'ctm. Sechs Tropfen dieses Oels lösten sich in einem Ueberschuss von 10 c'ctm. abs. Alkohols. Es zeigte also auch dies selbst bereitete Crotonöl in seinen Bestandtheilen kein gegensätzliches sondern nur ein verschiedenes Verhalten gegen Alkohol.

Das vierte von mir benutzte Crotonöl bot ähnliche Verhältnisse, wie das von Merk bezogene. Es stammte aus einem früheren Vorrathe der hiesigen Droguenhandlung. Wiederholt mit abs. Alkohol ausgeschüttelt, ergab es mir stets nur einen geringen Rest. Ich habe den erhaltenen Rest nicht in Alkohol gelöst, zweifle aber nicht daran, dass es hätte gelingen können.

Während nun in dem Merck'schen und dem letzt genannten Crotonöl abs. Alkohol, in der in Anwendung gekom-

menen reichlichen Menge, keine absolute Lösung zu bemerken im Stande war und Alkohol geringeren Grades bei der Anwendung 3—5 maliger Ausschüttelungen längst nicht denselben Effekt hatte; während endlich durch Zusatz von 1 c'ctm. Wasser zu der alkoholischen Lösung des in jedem Verhältniss löslichen Crotonöls sofortiger Ausfall von 8 c'ctm. Oel bewirkt wurde, — kann die Ansicht Seniers von der Gleichwerthigkeit abs. oder eines Alkohols von 0,875 spc. Gew. für die Entfernung des in Alkohol löslichen Antheil des Crotonöls nicht aufrecht erhalten werden. Vielmehr muss constatirt werden, dass nur absoluter Alkohol im Stande ist über das von Senier in principieller Weise betonte Verhalten des Crotonöls gegenüber Alkohol Aufschluss zu geben. Es ist eben der Unterschied zwischen dem Lösungsvermögen des absoluten Alkohols und dem eines auch nur mässig verdünnten zu gross, um die Prüfung mit letzterem möglich zu machen.

Das Verständniss für diesen augenscheinlichen Irrthum Senier's erschliesst sich uns unschwer bei der Betrachtung seiner Theorien von den zwei im Crotonöl vorhandenen Principien. Die auffällige Verschiedenheit der beiden aus demselben Oel stammenden Theile, die erst durch das Ausschütteln mit Alkohol in Erscheinung trat, veranlasste Senier zu dem Schluss, die Löslichkeit in Alkohol sei characteristisch für das hautreizende, die Unlöslichkeit in Alkohol characteristisch für das purgirende Princip. Nun erklärt es sich auch leicht, wie Senier nie ein Oel finden konnte, das sich vollkommen in Alkohol löste, und wie er es behaupten konnte, dass es auf den Grad des Alkohols nicht ankäme, wo es gelte die Löslichkeit des Crotonöls in Alkohol zu untersuchen. Mit

dem Moment, wo das restirende Oel keinen kratzenden Geschmack mehr zeigte, auf der Haut nicht mehr Blasen zog, war für ihn die Trennung seiner Principe vollendet, zugleich auch der Nachweis geliefert, dass das betreffende Oel sich nicht vollkommen in Alkohol löste. Zu dem Resultat, dass der nach 3—5-maligem Ausschütteln mit Alkohol zurückbleibende Theil des Oeles keine für das käufliche Crotonöl characteristischen Eigenschaften des Geschmacks und der Hautreizung mehr bot, — Verhältnisse, wie sie längst bekannt waren, — können wir unsere Zustimmung geben, nicht aber zu der Meinung, dass hiermit die Löslichkeit des in Gebrauch gezogenen Crotonöls erschöpft worden sei. In dem auf pag. 42 referirten Versuch bot der nach viermaligem Ausschütteln mit 50 c'ctm. 75° Alkohols erhaltenen Rest von 24 c'ctm. keinen kratzenden Geschmack und brachte keine Reizung auf der Haut hervor; es war dieses Oel im Sinne Senier's als purgirendes Princip zu bezeichnen; das blasenziehende war entfernt worden. Dieser Rest von 24 c'ctm. hätte in Alkohol unlöslich sein müssen. Ein Zusatz von 40 c'ctm. abs. Alkohols zu 20 c'ctm. dieses Restes löst aber sofort noch 7 c'ctm., die aus der Lösung durch Verdunsten des Alkohols erhalten, ihrerseits, wie zu erwarten, weder kratzenden Geschmack noch hautreizende Wirkung zeigten. — Es war also mehr als der hautreizende Antheil des Crotonöls in Alkohol gelöst worden und zwar reines purgirendes Princip im Sinne Senier's.

20 c'ctm. eines in absolutem Alkohol leicht löslichen Crotonöls wurden mit 95% Alkohol im Ueberschuss versetzt, geschüttelt und stehen gelassen. Von den 20 c'ctm. lösen

sich 10; der Rest von 10 c'ctm. zeigt kratzenden Geschmack und hautentzündende Wirkung. Diese 10 c'ctm. werden wiederum mit 95° Alkohol versetzt; es resultirt der Rest von 6 c'ctm. Dieser Rest zeigt keinen kratzenden Geschmack mehr und bringt in die Haut gerieben kein Exanthem hervor, dagegen löst er sich leicht in absoluten Alkohol. — Die Erklärung für dieses Verhalten liegt in der ungleichen Löslichkeit verschiedener Theile des Crotonöls in Alkohol und zwar lösen sich die hautentzündenden und kratzend schmeckenden zu allererst, wie daraus ersichtlich, dass bei geringer Concentration des Alkohols das schärfste Oel erhalten werden kann.

Ich stellte folgenden Versuch an: Der erste Verdunstungsrückstand des mit 50 ctm. 75° Alkohols behandelten von E. Merck bezogenen Crotonöls wurde in die Haut des linken Oberarms, in die correspondirende Stelle des rechten Oberarms aber ein mit absolutem Alkohol erhaltenes Oel in gleicher Quantität eingerieben. Links waren die Erscheinungen um vieles heftiger als rechts. Linkerseits kam es zu Pustelbildung; rechts hingegen trockneten die Bläschen ein und waren nach zwei Tagen völlig verschwunden. Der Process auf der linken Seite währte fünf Tage und heilte erst unter Platzen der Pusteln und Borkenbildung aus.

Wenn ich noch einmal in Kürze die aus dem Angeführten sich ergebenden Schlüsse zusammenfasse, so stellt sich das Verhalten des Crotonöls zum Alkohol als folgendes heraus:

Es kann für das Crotonöl kein bestimmtes Verhältniss der Löslichkeit in Alkohol festgestellt werden; die Löslichkeit schwankt je nach dem Alter des Oels. In dieser Beziehung hat

Binz[1]), der die Löslichkeit des Oels je nach dem Alter zu 30—60 Theilen Alkohol angiebt, im Princip gewiss Recht; fraglich erscheint indessen die Berechtigung einer oberen und unteren Begrenzung; es giebt Oele, die in jedem Verhältniss in Alkohol löslich sind. Ferner zeigen die einzelnen Theile des Crotonöls ein ausgesprochen verschiedenes Löslichkeitsverhältniss. Am leichtesten lösen sich die kratzend schmeckenden und die hautreizenden Theile; zwischen diesen und den am schwersten löslichen Theilen befinden sich Uebergänge, wo das Oel die Charactere des nicht kratzenden Antheils besitzt, während die Löslichkeit in Alkohol zugenommen hat und es sich in dieser Beziehung dem kratzenden Antheil nähert.

Die Thatsache der verschiedenen Löslichkeit des nicht schmeckenden Antheils deutet auf sich allmälig vollziehende chemische Veränderungen in demselben, als deren letztes Resultat vielleicht die Abspaltung der Säure aus ihrem Glycerid angesehen werden kann. Vielleicht erklärt sich die zunehmende Löslichkeit des Oeles auch so, dass mit zunehmendem Alter eine Fettsäure freigemacht wird, welche durch ihre Beimischung das an sich ganz unlösliche Crotonolglycerid in Lösung hält, wofür der Umstand sprechen würde, dass aus in absolutem Alkohol völlig löslichen Oelen sich durch Alkohol geringen Grades immer indifferente Theile gewinnen lassen; doch spricht anderseits die jedesmalige Löslichkeit des aus der Alkohollösung durch wässrigen Alkohol gewonnenen, in

1) Binz: Vorlesungen über Pharmacologie 1886. III, pag. 827.

differenten Oels in absolutem Alkohol dagegen. Es ist daher wol anzunehmen, dass die leichtere Löslichkeit in Alkohol der Ausdruck einer sich vollziehenden Veränderung in Fettmolecül ist, die ihr en Abschluss in der Spaltung des Crotonolglycerids und dem Freiwerden der Crotonolsäure findet.

III. Pharmacologischer Theil.

Das Crotonöl ist seit Buchheim als Typus einer Gruppe von Abführmitteln hingestellt worden [1]), deren Wirkung auf die Darmschleimhaut durch das Freiwerden einer reizenden, bei Anwendung grösserer Dosen Entzündung erregenden Säure aus ihrem Glycerid erklärt wird. Wie im Vorhergehenden ausgeführt wurde, hat schon Buchheim für das Croton- und Ricinusöl das nahe Verhältniss dieser Säure zur Oelsäure erkannt und weiterhin die Verwandtschaft der Ricinol- und Crotonolsäure aus der Aehnlichkeit ihrer Zersetzungsproducte erschlossen. Die übrigen Glieder dieser Gruppe, die Oele von Aleuritis triloba, Jatropha Curcas, Anda Gomesii, Hura crepitans wirken offenbar in der gleichen Weise, doch sind sie nicht näher untersucht. Die wirksamen Bestandtheile all' dieser Oele bestehen wahrscheinlich aus einer Reihe homologer Säuren, von denen bisher nur die Ricinolsäure, deren Triglycerid fast die ganze Menge des Ricinusöls ausmacht, genauer bekannt ist.

Ist somit die Zusammengehörigkeit der genannten Mittel von der heutigen Pharmacologie anerkannt, so besitzen dieselben, bei der Gleichartigkeit ihrer Wirkung, einen durchaus verschiedenen therapeutischen Werth. Während das Ricinusöl,

1) Harnack, Arzneimittellehre 1883 p. 351.

wie bekannt, zu den milden Abführmitteln gerechnet wird und in der Menge von 15 Grm. genommen, den Darm nicht erheblich reizt, wird die Maximaldose des Crotonöls zu einem Tropfen angegeben; häufig wirkt schon der zehnte Theil davon heftig purgirend, während man nach 10—20 Tropfen Tod in Folge von Gastroenteritis hat eintreten sehen.

In den folgenden Blättern mache ich das Crotonöl zum Gegenstand einer pharmacologischen Besprechung. Es hat dasselbe in neuester Zeit durch die Arbeiten Senier's in den medicinischen Kreisen Englands ein grösseres Interesse gewonnen und kam es mir in meinen Versuchen namentlich auch darauf an, das von Senier in principieller Weise betonte gegensätzliche Verhalten der durch Alkohol getrennten Theile des Crotonöls gegenüber dem in Alkohol unlöslichen einer experimentellen Prüfung zu unterziehen.

I. Bisher angestellte pharmacologische Versuche.

Bei Registrirung der bisher angestellten pharmacologischen Versuche folge ich Strumpf[1]), der mir bis zum Jahre 1855 in seinem Handbuch der Arzneimittellehre das in dieser Beziehung Wichtige zu liefern scheint. Erwähnen will ich nur noch, dass die ersten Versuche von Pelletier und Caventou ausgeführt wurden und sich auf das Jahr 1818 beziehen. Die Forscher experimentirten an Fliegen und einer Amsel. „Die Fliegen erlitten nach Aufsaugen von Zucker, welcher mit etwas Crotonöl getränkt war, Schwäche und Lähmung der Flügel und starben binnen 3—4 Stunden. Eine Amsel erbrach nach 3 Minuten, als ihr 2 Grm. Crotonöl ein-

1) Strumpf: Systematisches Handbuch der Arzneimittellehre. II. 1855 p. 294.

gegeben worden waren. 4 Grm. riefen Erbrechen, Convulsionen, Mattigkeit, Abgang einer dicken, schwärzlichen Materie durch den After, am folgenden Tage Tod hervor. Oesophagus und Verdauungskanal waren entzündet". Landsberg gab dagegen einer Taube 5 Tropfen ohne Erfolg.

Auf Hunde wirkt das Crotonöl in kleinen Gaben abführend, in grösseren Gaben entzündend, purgirend und Brechen erregend. Conwell sah bei 2 Tropfen keine Entzündung des Darms; nach 12 Tropfen dagegen schien der Hund stark zu leiden und erbrach wiederholt. Die Schleimhaut des Magens und Dünndarms war stark entzündet, colon und rectum weniger. Als einem Hunde nach Unterbindung der V. portarum 12 Tropfen Oel in den Dünndarm gebracht wurden, erfolgte kein Durchfall; aus diesem Versuch schliesst Conwell, dass zur Wirkung des Crotonöls seine Aufsaugung nothwendig sei. Hertwig sah bei Hunden auf 10 und 20 Tropfen anhaltende Diarrhoe, aber nicht den Tod eintreten, auf 5 Tropfen keine Darmentleerung. Ebenso beobachtete Landsberg nach 20 Tropfen Erbrechen und Purgiren, aber keine weiteren Nachtheile. Ein Kaninchen ertrug 15 Tropfen ohne jede Wirkung. Bei einem Pferde veranlassten 30 Tropfen heftige Entzündung des Darmkanals und schleunigen Tod (Moiroud). Ein an Rotz leidendes Pferd bekam nach 28 Grm. nur Durchfälle.

Conwell spritzte 5 Tropfen Crotonöl in die vena jugularis eines Hundes; nach Verlauf einiger Minuten brach dieser wiederholt, nach 12 Minuten entleerte er fäculente und schleimige, mit Blut gefärbte Massen; 2 Minuten später starb er: Die Schleimhaut des Magens, des Dünndarms, zum Theil auch des Dickdarms war im höchsten Grade entzündet. Hertwig sah bei einem Hunde nach zwei Tropfen, bei einem Pferde

nach 8 Tropfen, die beide Male in die v. jugul. gespritzt wurden, den Tod unter „heftigen Zufällen“ eintreten. In beiden Fällen war der Darm entzündet. Cramer brachte 18 Tropfen einem Pferde in die v. jugul. Nach 15 Minuten traten Krämpfe ein, augenscheinlich Schmerzen im Leibe, nach 25 Minuten Lähmung der hinteren Extremitäten und bald darauf Tod. Das rectum war entzündet.

Buchheim[1]) und Krich stellten folgende Versuche an:

1) 0,300 Grm. crotonölsaures Natron wurden einer Katze unter die Haut des Nackens gebracht, die Wunde sorgfältig geschlossen. Es entstand eine sehr heftige Entzündung, in Folge deren sich die Haut um den ganzen Hals abstiess. Trotz dieser heftigen Einwirkung war nicht der geringste Einfluss auf die Darmentleerungen bemerkbar.

2) Krich rieb sich 3 Tropfen, 9 Stunden später 6 Tropfen und am andern Morgen 12 Tropfen Crotonöl in die Bauchdecken. Folge war nur locale Entzündung, keine Abführung.

3) Einer Katze wurden 0,205 Grm. mit Alkohol behandeltes Crotonöl in Form einer Emulsion in die Jugularvene injicirt. Unmittelbar nach der Injection schien sich das Thier ganz wohl zu befinden; nach 20 Minuten trat eine Entleerung fester Fäces und Erbrechen ein, das sich mehrmals wiederholte; dabei war die Respiration sehr beschleunigt, das Thier wurde immer schwächer und starb nach 2 Stunden. Bei der Section zeigten sich die Lungen stark hyperämisch und die rechte Herzhälfte mit Blut überfüllt. Im Magen befand sich etwas Schleim und Galle, der Dickdarm enthielt Fäces von normaler Consistenz. Die Schleimhaut des ganzen Darmkanals und

1) Virchow's Archiv Bd. XII p. 1.

die übrigen Unterleibsorgane zeigten die gewöhnliche Beschaffenheit.

4) Eine Katze erhielt 0,176 Grm. Crotonöl, in ein Stück Fleisch gefüllt. Nach einer Stunde Erbrechen, der sich später noch einmal wiederholte, doch frass das Thier den grössten Theil des Erbrochenen wieder auf. Nach 2 Stunden erfolgte eine halbflüssige, 2 Stunden später eine wässrige Ausleerung.

5) Eine Katze erhielt 0,045 Grm. mit Alkohol behandeltes Crotonöl in die Jugularvene. Dieselben Erscheinungen wie bei dem sub Nr. 3 angeführten Thiere. Der Tod erfolgte erst nach 4 Stunden. Die Section ergab eine starke Hyperämie der Brustorgane, am Darmkeine abweichenden Erscheinungen.

6) Als einer Katze 0,038 Grm. desselben Crotonöls, in Fleisch gehüllt, gegeben wurde, trat nach 9 Stunden und dann wieder nach 20 Stunden flüssige Darmentleerung ein.

7) Einer grossen Katze wurde 0,214 Grm. Crotonölsäure in die Jugularvene injicirt. Sofort trat eine starke Verengerung der Pupillen ein. Gleichzeitig wurde das Athmen sehr frequent; dann trat Erbrechen einer etwas mit Blut gemischten Flüssigkeit ein und nach $^1/_4$ Stunde erfolgte der Tod. Bei der Section fanden sich die Gefässe der dura mater stärker mit Blut gefüllt, als in den früheren Versuchen, auch das Gehirn war hyperämisch, zeigte aber keine Extravasate. Dagegen enthielten die stark hyperämischen Lungen grosse Blutergüsse, die Schleimhaut der Trachea war mit blutigem Schaum bedeckt und die rechte Herzhälfte mit dunklem Blute überfüllt. Magen und Darm waren normal.

In 3 und 7 war nahezu die gleiche Menge Oels angewandt worden; bei 3 indifferentes Crotonöl, bei 7 rohe Crotonölsäure. Das spätere Erfolgen des Todes bei 3 führt Buch-

heim darauf zurück, dass das indifferente Crotonöl, bevor es zur Wirkung käme, erst eine Umwandlung erleiden müsse, wahrscheinlich wie bei der Verseifung ausserhalb des Körpers.

Auf Grund seiner Resultate bei intravenöser Application verwirft Buchheim die specifische Wirkung des Crotonöls auf den Darm von Blut aus; die dabei sich geltend machenden Erscheinungen des Erbrechens und der Entleerung festen Kothes, hält er für eine Folge der in den Vordergrund tretenden Wirkung auf das Nervensystem und die Respiration, während bei Application per os Erbrechen und erhöhte Peristaltik die Hauptsymtome seien, Symptome von Seiten des Nervensystems und der Respiration sich dagegen gar nicht wahrnehmen liessen.

Den von Conwell, Hertwig und Cramer angestellten Experimenten, die oben erwähnt wurden, spricht Buchheim ihre Beweiskraft ab.

Mayet und Hallé [1]) machten Versuche an Hunden und kamen zu dem Schluss, 1 Grm. Crotonöl per os bringe keine bemerkenswerthe Wirkung hervor; 1,2 Grm. nur Durchfälle; hingegen führten 4 Pillen, von je 0,2 Grm. Crotonöl, von denen der Hund etwa eine bei sich behielt, also 0,2 Grm. Crotonöl in Pillenform den Tod des Hundes bis zum andern Morgen herbei, wobei heftiges, blutiges Erbrechen und blutige Durchfälle erfolgten.

Ein anderer Hund erhielt im Laufe von 45 Tagen 10 Grm. Crotonöl; nach der letzten Gabe von 2 Grm. erfolgte der Tod. Bei der Section fanden sich im ganzen tractus intestinalis bis zum Dickdarm hinab keine auffälligen Veränderungen, ausser der Entzündung einiger Peyer'scher

1) Schmidt, Jahrbücher der gesammten Medicin 150, p. 140, 141.

Drüsenhaufen. Die Schleimhaut des Dickdarms bot Veränderungen wie bei Dysenterien. Sie war verdickt, schwärzlich verfärbt, mit pseudomembranösen Fetzen bedeckt, zeigte alte in Vernarbung begriffene und neue Ulcerationen; Perforation fand sich nicht, auch keine Spur einer Peritonitis. Aus diesem Versuch folgern M. und H., dass das Crotonöl bei inneren Gaben zwar den Tod herbeiführen könne, aber nur in beträchtlichen und wiederholt eingeführten Gaben; das Crotonöl sei allerdings ein Gift, führe aber in der einmaligen Dosis von selbst mehreren Grammen den Tod in der Regel nicht herbei, wegen des stets nach der Einnahme erfolgenden Erbrechens, wodurch das Gift zum grössten Theil wieder entfernt wird. In grossen wiederholten Dosen könne es dagegen durch Entzündung des Dickdarms zum Tode führen.

Eine Unterstützung findet diese Meinung Mayet's und Hallé's von der relativen Wirkungslosigkeit selbst grosser einmaliger Dosen Crotonöls durch eine Reihe in der Litteratur aufgeführter Vergiftungen, von denen ich die mir zugänglichen im Folgenden aufführe.

2. Toxicologische Casuistik

Dr. Mauvezin[1]) berichtet folgenden Fall:

Ein 6 Jahr altes, an Impetigo labii sup. leidendes Mädchen nahm aus Irrthum 3 Grm. Crotonöl in einer Tasse Milchkaffe zu sich. Ausser über den abscheulichen Geschmack klagte das Kind nur über leichtes Brennen am Isthmus faucium. Bald darauf lebhafte Schmerzen im epigastrium und

1) Schmidt, Jahrbücher CXXXXV p. 21 (Gaz. des Hôp. 1869, 74.)

¾ Stunde währendes Erbrechen, worauf 4 stündiger, ruhiger Schlaf folgt, aus dem das Kind munter und mit Appetit erwacht. Die noch vorhandenen Schmerzen im epigastrium schwanden nach dem Genuss einer Suppe völlig. Am folgenden Morgen ist die Gesundheit wiederhergestellt. Im Ganzen waren zwei mässig copiöse Stühle erfolgt. Das Crotonöl war von ausgezeichneter Wirkung und zog auf der Haut sofort Blasen. Ob die Suppe hier vielleicht neutralisirend gewirkt hat, bleibt unentschieden.

Dr. Smoler [1]) berichtet über folgenden Fall:

A. F. 43 a. n., Laborant, nahm aus Versehen statt Leberthran ½ Unze eines nicht chemisch reinen Crotonöls. Sofortiges heftiges Brennen im Schlunde und Magen; bald darauf profusse Diarrhoe. Die Zahl der Stühle betrug nach Aussage des Patienten 100. Der Kranke bot bei weiterer Beobachtnng folgende Symtome. Die äussere Haut kühl, Hände und Zehe leicht cyanotisch; Pupillen gleich weit; Sinne intact; Sensibilität der Haut ungestört; Kältegefühl; Schwäche und Abgeschlagenheit. Die hintere Rachenwand leicht geröthet; Zunge mässig belegt; Puls klein, 64; Respiration mühsam und nicht beschleunigt, 12 Athemzüge in der Minute; normale aber schwache Herztöne; Unterleib etwas aufgetrieben, bei Druck etwas empfindlich; Flüssigkeit in den Därmen nachzuweisen. Das Erbrechen hat aufgehört, die Diarrhoe gleichfalls. Die Verordnung bestand in Folgendem: mixtura oleosa mit aqua laurocer., zum Getränk: Milch und Mandelmilch. — Kalte Umschläge auf den Kopf, Klystire mit Opium und Eiswasser. — Unter Fortsetzung der

1) Schmidt, Jahrbücher, 106 p. 289. (Allg. Wien. med. Zeitg. 10, 1860).

Behandlung und ohne dass die Fortschritte der Genesun bemerkenswerthe Momente boten, wurde Patient nach 14 Ta gen als geheilt entlassen.

Dr. Crother's [1]) beschreibt einen weiteren Fall:

Eine phthisische Dame nahm aus Versehen einen Thee löffel voll Crotonöl und empfand augenblicklich heftige, bren nende Schmerzen, worauf starkes Erbrechen eintrat. Mag nesia, später Soda mit Milch, wurde gegeben. Darau Besserung, der Puls fiel von 130 auf 90. Gleichzeitig er reichte der schon vorher vorhandenen Collaps einen hohe Grad und machte die Anwendung von Aether, Wein un äusserer Wärme nothwendig. Am andern Morgen starke Schmerz im Unterleibe und rectum, Fieberreaction und mässige Durchfall. Stärkeklystire mit Opium, Opium innerlich. Darau schnelle und vollständige Heilung.

Dr. Mercer Adams [2]) beschreibt einen weiteren Fall Ein 49 a. n. Mann verschluckte aus Versehen eine Mixtur au Crotonöl und Terpentinöl, je eine Drachme, und Campheröl 2 Drachmen: Brennen im Schlunde und Magen, starkes Er brechen und Durchfälle treten sehr bald ein. Nach eine Stunde macht sich eine ohnmachtartige Schwäche geltend Kälte und Blässe der Haut, bläuliche Färbung des Gesicht und der Lippen, kleiner kaum fühlbarer Puls. — Ein gleic anfangs gereichtes Brechmittel, warme Umschläge, Reiben de Körpers, 25 Tropfen Opiumtinctur, bewirkten nach einige Stunden wesentliche Besserung. — Nach sechs Tagen völlig Heilung.

1) Schmidt, Jahrbücher, 78, 164 (Dubl. Press April 1852
2) Schmidt, Jahrbücher Bd. 90, p. 295.

Gegenüber diesen Fällen mit günstigem Ausgang habe ch aus der Litteratur nur einen anzuführen, wo der Tod erolgte. Es ist dies der von Orfila [1]) beschriebene Fall, in welhem es sich um einen Typhuskranken in der vierten Woche andelte. Der Kranke nahm aus Versehen 10 Grm. zu Eineibungen in den Unterleib bestimmten Crotonöls. $^3/_4$ Stunden achher, fand ihn Orfila in folgendem Zustande: Die Haut ar kalt und von kaltem Schweiss bedeckt, der Puls sehr chwach, die Respiration mühsam, die Fingerspitzen und Hände, der Umkreis der Augen und die Lippen zeigten eine läuliche Färbung, wie in dem algiden Stadium der Cholera; ie Zunge fühlte sich kalt an. Der Magen war sehr empfindich bei Berührung. Patient machte vergebliche Anstrengungen u erbrechen. Alle Bemühungen, Erbrechen herbeizuführen atten nur den Erfolg, dass ein Auswurf von zähem Schleim u Tage gefördert wurde, der sichtlich von Crotonöl gefärbt ar. Mittlerweile nahmen die Vergiftungserscheinungen mit rschreckender Schnelligkeit zu. Sie mussten zum Theil wol em Schwächezustande des Patienten, in Folge seines Typhus, ugeschrieben werden. Etwa $1^1/_2$ Stunden nach Einnahme es Oels erfolgten plötzlich ungeheuer reichliche Ausleerungen. at. klagte über Schmerz längs der Speiseröhre und zeigte ine sehr heftige Empfindlichkeit des Leibes gegen Berührung. ie Haut wurde immer kälter; die Respiration mühsamer, die yanose dehnte sich über die ganze Körperfläche aus. Die aut war schliesslich unempfindlich, und Pat. starb 4 Stunden ach erfolgter Vergiftung unter asphyctischen Erscheinungen. – Die Section ergab keine Läsion der Magenschleimhaut, usser einem geringen Grade von Erweichung; auch im Darm

1) Orfila, Traité de Toxicologie Bd. II, pag. 108, 1843.

konnten ausser den für den Typhus characteristischen Ulcera tionen keine Veränderung nachgewiesen werden.

Zwei von den hier referirten Fällen von Vergiftunge durch Crotonöl, der von ihm selbst beschriebene und der vo Orfila stammende, geben Smoler[1]) Veranlassung, di Symptomotologie der acuten Crotonölvergiftung in folgende Weise zu schildern: Herabsetzung der Circulation (verlang samter dabei kleiner Puls, Cyanose, Kälte der periphere Theile); langsame erschwerte Respiration; Erbrechen; Durch fälle; Röthung des Rachens; Schmerzen im Schlund, Mage und Unterleib; Kopfschmerzen, bei völligem Freibleiben de Sensorium. Für den von Orfila berichteten Fall komm noch Verlust der cutanen Sensibilität hinzu.

Diese geschilderten Syptome nach Einverleibung grosse Mengen Crotonöls können doch nur bis zu einem gewisse Grade als für dasselbe typisch angesehen werden. Für typisc möchte ich in erster Linie die Erscheinungen halten, die eine localen Character zeigen, wie das Erbrechen, die Durchfälle Röthung des Rachens, Schmerzen im Schlunde, Magen un Unterleibe, während die Wirkungen auf das Herz und di Athmung, und die davon abhängigen Erscheinungen an de äusseren Haut mir für das Crotonöl nichts characteristische zu haben scheinen. Sie bilden den Symptomcomplex de Collapses, wie er durch die heftige Reizung des Magendarm kanals gut erklärt werden kann und für dessen Zustandekom menen Vergiftungen durch Crotonöl doch nur einen geringe Procentsatz liefern.

Unter dem Titel: Der Baunscheidtismus vor Gerich findet sich in der Litteratur ein Fall beschrieben, der ein

1) Schmidt, Jahrbücher 106, pag 289.

tödtliche Wirkung des Crotonöls bei äusserer Application wahrscheinlich macht. — Ein 70jähriger dabei nicht hinfälliger Greis, Emphysematiker, liess sich einen Mann kommen, der während des deutsch-französischen Krieges von einem französischen Arzt das Baunscheidtiren erlernt hatte. Dieser machte über die ganze vordere Brustseite bis zum Nabel hinab, zu beiden Seiten der Wirbelsäule und an den Waden unzählige Einstiche und rieb sie sodann mit dem dazu gehörigen scharfen Oel ein. Zwei Tage darauf starb der Kranke unerwartet, nachdem er seit der Operation das Bett nicht mehr verlassen, nicht mehr gegessen, sich im Bett herumgewälzt und über eine Last im Leibe geklagt hatte. Bei der gerichtlichen Section fand sich eine stark-entzündliche Röthung der Serosa des Dünndarms mit starker Injection der Blutgefässe, die Schleimhaut gleichfalls hoch geröthet, geschwellt und von der muscularis leicht zu trennen. Die Schleimhaut des Magens von gleicher Beschaffenheit; die Consistenz des Magens sehr mürbe, sodass er am Pförtner einriss. Die Gerichtsärzte gaben darauf ihr Gutachten, dass der Tod durch eine hochgradige und weitverbreitete frische Entzündung des Magens und Darmkanals erfolgt und diese durch einen von aussen durch die Haut beigebrachten Stoff (Crotonöl) entstanden sei.

Leider wurde Pat. nicht ärztlich beobachtet.

Es muss gegenüber diesem Falle, wo das äusserlich angewandte Crotonöl doch höchst wahrscheinlich die Ursache für die schweren Darmerscheinungen wurde, die Frage näher

---

1) Schmidt, Jahrbücher 164, 295. (Aerztl Mittheil. a. Baden 4. 1874).

erörtert werden, welche Beweise gegen die Wirkung des Crotonöls von der äusseren Haut aus vorliegen, ist doch das Crotonöl lange genug in dieser Weise gebraucht worden und ist es wie Adolf Winter, bei Besprechung des eben citirten Falls, angiebt, bei den Thierärzten eine alte Erfahrung, dass Crotonöl durch Einreiben in die äussere Haut eine Wirkung auf den Darm äussert. Bei Pferden soll diese Application fast sichern Erfolg haben. Und wenn in der That die Application auf die äussere unverletzte Haut in der Mehrzahl der Fälle erfolglos wäre, so könnte die directe Einspritzung ins Blut Darmerscheinungen hervorrufen wie Conwell, Hertwig und Cramer sie fanden, während Buchheim durch seine Versuche die a priori vertretene Ansicht, das Crotonöl wirke vom Blut aus nicht specifisch auf den Darm, bestätigt sieht. — Sowol die von Conwell Hertwig und Cramer, als auch die von Buchheim und Krich ausgeführten Versuche sind jedoch im Ganzen wenig geeignet gewesen, die Frage zu entscheiden. Die von Buchheim in seinen Versuchen mit intravenöser Application beobachteten Erscheinungen der Entleerung fester Fäces und des Erbrechens finden gewiss eine vollkommene Erklärung in der durch die Operation gesetzten schweren Eingriffen, und es ist nicht nöthig, sie aus einer specifischen Wirkung des Crotonöls auf das Nervensystem und die Respirationsorganen zu erklären. Wir haben es doch in der Mehrzahl seiner Fälle mit den ausgesprochensten Erscheinungen der Fettembolie und Infarcirung der Lungen zu thun; die Folgen sind leicht erklärlich: je nach den in der Lunge gesetzten Hindernissen der Circulation und des Gaswechsels, erfolgt der Tod früher oder später, treten die durch den CO_2reichthum des Blutes hervorgerufenen Darmcontactionen früher oder später in Action, und erfolgt

somit die Entleerung der festen Fäces; ebenso findet wol auch das Erbrechen in diesen Verhältnissen eine genügende Erklärung.

Ich meine, dass die durch die Emulsion in den Lungen gesetzten tiefgreifenden Zerstörungen, wie sie in dem 7. Versuch besonders stark hervortreten und in den anderen nicht fehlen, den Tod des Thieres früher bewirkt haben, als die Ausscheidung des Giftes durch den Darmcanal überhaupt hätte zu Stande kommen können. Aus Buchheim's Versuchen geht gegen die Annahme einer specifischen Wirkung des Crotonöls vom Blut aus kein Gegenbeweis hervor. Dazu bedurfte es einer längeren Dauer der Versuche, während bei Buchheim und Krich nur einer eine vierstündige Dauer hatte. Hingegen können die von Buchheim bei seinen Injectionen in die Venen beobachteten Erscheinungen von Seiten des Nervensystems und der Respirationsorgane, der rasche Tod, die Infarcte und Hyperämie der Lungen, die Ueberfüllung des rechten Herzens mit Blut, der blutige Schleim in der Trachea nur als die ausgesprochenen Erscheinungen des Erstickungstodes gedeutet werden und haben dieselben natürlich nichts für die Crotonwirkung characteristisches, solange sie aus rein mechanischen Gründen erklärt werden können. Es müsste daher vor allen Dingen darauf ankommen, die Dauer der Versuche über eine möglichst lange Zeit auszudehnen, die durch den Eingriff gesetzten Nebenwirkungen soviel als möglich abzuschwächen, was, wie ich weiter berichten werde, seine Schwierigkeiten hat.

Aus demselben Grunde, wie mir die Buchheim'schen Versuche nicht negativ beweisend erscheinen, halte ich die von Conwell, Hertwig und Cramer nicht für positiv beweisend. — Conwell spritzte 5 Tropfen Crotonöl in die v. jugul.

eines Hundes; nach Verlauf weniger Minuten erbrach derselb wiederholt; nach 12 Minuten entleerte er blutige Fäces, nac 14 Minuten war er todt. Ebenso rasch verliefen die vo Cramer und Hertwig in derselben Weise an zwei Pferde und einem Hunde angestellten Versuche. In allen Fällen fan sich Entzündung des Darmes. Bei der kurzen Dauer de Versuche scheinen die im Darm beobachteten Entzündunge nicht zweifellos auf das Crotonöl zu beziehen zu sein, abge sehen davon, dass zur Constatirung dieses Verhaltens ein grössere Anzahl von Versuchen mit positivem Befunde nöthi erscheint. Der rasch eintretende Tod kann offenbar auch hi durch die Rohheit des Versuchs und die mechanischen Stö rungen der Lungencirculation erklärt werden, doch liegen hie über keine Angaben und keine Sectionsbefunde vor.

Die bisher angestellten Versuche entscheiden also d Frage der specifischen Crotonölwirkung vom Blut aus nich ebensowenig geben sie über die Allgemeinwirkung des Croto öls vom Blute aus Aufschluss; sie sowohl als die aufgeführte Vergiftungsfälle bieten für die Annahme einer allgemein Giftwirkung des Crotonöls keinen Anhaltspunkt. Die in lett teren als characteristisch angeführten Erscheinungen von Se ten des Herzens und der Respiration finden in der starke Reizung des Verdauungstractus und dem andauernden Erbr chen, die in den Versuchen mit intravenöser Application dieser Richtung hervortretenden Erscheinungen in der fehle haften, rohen Weise des Experiments eine zu genügende E klärung, um sie von einer specifischen Giftwirkung abhäng zu machen.

Die an Thieren geprüften Wirkungen des Crotonöls b innerer Anwendung entbehren eines besonderen Interesse Sie zeigen zur Evidenz, dass der thierische Organismus ein

Rückschluss auf den menschlichen nur in sehr bedingter Weise gestattet, andrerseits auch bei den einzelnen Thieren sich die grössten Unterschiede in der wirksamen Dosis bemerkbar machen. So bleiben 20—30 Tropfen bisweilen bei Hunden ohne jeden Erfolg, während 15 Tropfen ein Pferd tödteten; letzterer Fall ist gerichtlich beglaubigt. Doch müssen die angestellten Versuche in einer Beziehung mit Reserve aufgefasst werden, als in dem einzelnen Fall nicht zu constatiren ist, wieviel der wirksamen Substanz etwa durch Erbrechen entfernt wurde. In dieser Beziehung interessant sind die oben wiedergegebenen Versuche Mayet's und Hallé's, wo ein Hund mehrere Gramm reines Oel ertrug, während 0,2 Grm. in Pillenform den Tod bis zum andern Morgen bewirkten. Doch wird angegeben, dass Kaninchen 7 Tropfen ohne irgend eine üble Folge ertrugen. Kaninchen erbrechen nicht und muss hier die Unwirksamkeit des Oels auf im Organismus der Thierspecies liegende Gründe bezogen werden.

3. Eigene Versuche.

a) per os.

Zu diesen Versuchen benutzte ich erstens: ungetheiltes Crotonöl, das bei der Behandlung mit einem Ueberschuss absoluten Alkohols sich so verhielt, dass etwa die Hälfte des in Anwendung gekommenen Oeles sich ausschied. Ich nenne dieses Oel in meinen Versuchen der Kürze wegen „käufliches Crotonöl". Zweitens wandte ich den in Alkohol löslichen Theil an, wobei immer absoluter Alkohol als Trennungsmittel benutzt wurde. Dies Oel bezeichne ich in meinen Versuchen als „saures Crotonöl". Drittens benutzte ich den indifferenten Theil des Crotonöls, der sich nur schwer in Al-

kohol löst und verwandte erst den Rest, der nach dreimaligen Ausschütteln mit einem Ueberschuss absoluten Alkohols als darin unlöslich erhalten wurde. Dies Oel bezeichne ich in meinen Versuchen als „neutrales Crotonöl".

Versuch I. Ein junger Hase, 640 Grm. schwer, erhielt 1 c'ctm. käufliches Crotonöl in Form einer Emulsion mit der Schlundsonde in den Magen. Tod nach c. 36 Stunden, ohne dass Durchfälle bemerkt worden waren.

Die Section: Der Magen stark ausgedehnt; von einer blutigen Flüssigkeit erfüllt; Schleimhaut eigenthümlich verfärbt; in den oberen Partien, namentlich im Umkreis der Einmündung des Oesophagus gelblich verfärbt, an den tieferen Partien ein braunschwarzer Farbenton. Im Dünndarm, in den oberen Partien, starke Injection und Hämorrhagien. Diese Veränderungen nehmen nach unten zu an Intensität ab und verschwinden in der Mitte des Dünndarms ganz. Der Dünndarminhalt erscheint röthlich verfärbt; im Blinddarm wolgeformte consistente Fäces, ebenso im Dickdarm. Die letzteren Theile wiesen keine Veränderungen auf.

Versuch II. Ein junger Hase, 740 Grm. schwer, erhielt $^1/_2$ c'ctm. sauren Crotonöls, in Form einer Emulsion. Tod nach 4 Tagen, ohne dass Durchfälle aufgetreten wären.

Section: In den oberen Partien des Dünndarms einzelne Stellen, an denen die Schleimhaut stark geschwellt ist und Hämorrhagien zeigt. Die so veränderten Stellen nehmen grössere und kleinere Partien ein; zwischen ihnen Strecken, wo die Schleimhaut nur mässig geschwellt ist und mehr blass erscheint. 20 ctm. vom Pylorus entfernt beginnt eine Röthung, Schwellung und Ecchymosirung der Schleimhaut, die sich über 10 ctm. ausdehnt. — Der Blinddarm und proc. vermiformis bieten keine Veränderungen. Compacter Darm-

inhalt in den unteren Partien; in den oberen flüssiger, nicht blutig verfärbter Inhalt. Im Magen leichte gelbliche Verfärbung der Schleimhaut, sonst keine Veränderung.

Versuch III. Kaninchen von 1500 Grm., erhielt 3 Tropfen käufliches Crotonöl in Emulsion durch die Schlundsonde. Tags darauf compacte Darmentleerung, sonst keine Erscheinungen, ungestörter Appetit. — Erhielt jetzt 6 Tropfen in Emulsion. — Keine Erscheinungen im Lauf dreier Tage. Das Kaninchen erhielt 12 Tropfen in Emulsion durch die Schlundsonde; im Lauf zweier Tage keine Erscheinungen. Ebenso blieben 24 Tropfen in derselben Form und Weise beigebracht, ohne jede Wirkung. Das Thier frisst gut und zeigt auch nicht die geringste Veränderung in seinem Wesen.

Versuch IV. Aus dem neutralen Theil, dem sauren und dem käuflichen Crotonöl wurden Pillen bereitet, deren jede einen Tropfen des entsprechenden Oels enthielt. — Von diesen Pillen erhalten 3 Hühner, jedes von einer Sorte, an zwei Tagen je 5 Pillen, und darauf an 3 Tagen je 10, dann an 2 Tage je 20, schliesslich je 30 Pillen. Das Huhn, das das neutrale Oel erhalten hatte, zeigte bis zuletzt gar keine Erscheinungen; das Huhn, das käufliches Oel erhalten hatte, bekam nach der letzten Dosis Durchfälle, das dritte, mit den aus saurem Oel bereiteten Pillen behandelt, bekam nach 20 Pillen starke Durchfälle, die durch die letzte Gabe in hohem Masse gesteigert wurden, und starb nach zwei Tagen.

Die Section ergab: Im Darm eine 30 ctm. lange Strecke, wo die Schleimhaut diffus geschwellt und geröthet ist, und zahlreiche punktförmige Hämorrhagien zeigt.

Versuch V. Katze, 2650 Grm. schwer, erhält 5 Tropfen saures Oel durch eine Oesophaguswunde; Unterbindung des Oesophagus, um das Erbrechen zu verhüten. Es

stellen sich die schwersten Würgbewegungen ein, die Stunden hindurch dauern. Es erfolgt keine Darmenentleerung bis zum Tode, der nach ca. 15 Stunden eintritt.

Section. Der Magen von rothgefärbter Flüssigkeit erfüllt; intensive Entzündung, die Falten stark geröthet und geschwellt, die Schleimhaut in grösserer Partie braunschwarz verfärbt. Die oberen Theile des Dünndarms zeigen Schwellung und Röthung der Schleimhaut; der Dickdarm zeigt starke ausgeprägte Entzündungserscheinungen: die Schleimhaut in ganzer Ausdehnung intensiv geröthet und geschwellt, auf der Höhe der Falten Epitheldefecte; massenhaft Hämorrhagien, theils fleckweise, theils punktförmig. Die Lungen zeigen stellenweise Infiltrationen und enormes Emphysem.

Versuch VI. Eine Katze, 3595 Grm. schwer, erhält 5 Trophen saures Crotonöl. Oesophagus und Pylorus wurden unterbunden. Tod nach 12—14 Stunden. Section: der Magen zeigt eine nur mässige Entzündung, der Dünndarm ist völlig intact, der Dickdarm dagegen mässig entzündet.

Versuch VII. Katze, 4300 Grm. schwer, erhält 10 Tropfen s. Crotonöl; Oesophagus und Pylorus wurden unterbunden. Tod nach ca. 14 Stunden. Keine Durchfälle. Section: Magen in enormer Weise angeätzt; die Schleimhaut zeigt stellenweise Defecte, sodass die muscularis frei liegt; der Entzündungsprocess hat an diesen Stellen die muscularis durchsetzt und die serosa in Mittleidenschaft gezogen; diese zeigt hier massenhafte, dicht stehende, punktförmige Hämorrhagien. In anderen Partieen ist die Schleimhaut braunschwarz verfärbt, weiterhin diffus geröthet und geschwellt. Die braun-schwarze Verfärbung namentlich in der Gegend des pylorus. Der Mageninhalt von einer braun-

rothen Flüssigkeit gebildet. Der Dünndarm zeigt keine Veränderung, der Dickdarm aber in der Ausdehnung von 3 ctm. Schwellung, Röthung und Hämorrhagien.

Versuch VIII. Katze, 3500 Grm. schwer, erhält 45 Tropfen neutrales Crotonöl durch den nachträglich unterbundenen Oesophagus. Da im Laufe von 48 Stunden keine Erscheinungen sich bemerkbar machen, wird das Thier getödet. Section: Keine Veränderungen im Magen, Dünn- und Dickdarm.

An Hunden habe ich keine Versuche angestellt, da ich die auch dort nöthig gewesene Unterbindung des Oesophagus scheute.

Versuch IX. Ein Schaf erhielt 2,5 Grm. sauren Crotonöls. Am andern Morgen. nach c. 24 Stunden, heftige Durchfälle. Dieselben dauern 7 Tage hindurch an, worauf völlige Wiederherstellung eintritt.

Versuch X. Ein Schaf erhielt in Form einer Emulsion 5 Grm. neutralen Crotonöls. Im Laufe von 6 Tagen keine Erscheinungen.

Diese Versuche sind geeignet, für die schon referirte Beobachtung, dass das Crotonöl auf den Darm der Thiere ein ungleich geringere Wirkung zeigt, als auf den des Menschen, neue Daten zu liefern. In der Mehrzahl dieser Versuche gelang es mir überhaupt gar nicht, Abführung zu erzielen, und, wo es mir gelang, waren die angewandten Dosen so gross, dass sie in gar keinem Verhältniss zu denen standen, die beim Menschen zur Erzielung des stärksten Effects genügend sind. In dem abweichenden anatomischen Bau, der ungleich geringeren Empfindlichkeit der Darmschleimhaut, in der abweichenden Beschaffenheit ihrer Sekrete müssen die Gründe für dieses abweichende Verhalten des thierischen Darmes gegen-

über dem des Menschen gesucht werden. Es handelte sich in meinen Versuchen stets um toxicologische Dosen, die am meisten geeignet erscheinen mussten, die Möglichkeit des Zustandekommens einer Wirkung in dem Sinn, wie sie beim Menschen nach den kleinsten arzneilichen Gaben eintritt, am Thiere zu zeigen. — Wo hierbei Durchfälle eintraten, ergab die Section Entzündungserscheinungen am Darm und Magen; diese waren überall vorhanden, wo saures oder käufliches Crotonöl in Anwendung kamen, während Durchfälle meist ausblieben. Hingegen hatte das neutrale Oel nie einen Effect; weder traten Durchfälle ein, noch machten sich Entzündungserscheinungen bemerkbar. Es ist aus diesem Verhalten ersichtlich, dass durchaus kein Anhaltspunkt dafür vorhanden ist, die Durchfälle von nur entzündlichen Reizungen der Darmschleimhaut abhängig zu machen, da trotz des entzündlichen Reizes meist keine Durchfälle erfolgt waren. Vielleicht unterstützt nur die entzündliche Reizung das Zustandekommen der Durchfälle, was die nach beiden Richtungen hin negativen Erscheinungen des Oels bei Anwendung neutralen Crotonöls erklären würde. Die innerliche Anwendung des Crotonöls am Thiere scheint auf Grund meiner Versuche jedenfalls nicht im Stande zu sein, für die Frage nach der Art der Wirkung des Crotonöls beim Menschen Gesichtspunkte zu eröffnen. Hier können die Erscheinungen der Reizung doch gewiss nie den Grad erreichen, wie in obigen Versuchen am Thiere, die gleichwohl in der Mehrzahl von keiner abführenden Wirkung begleitet waren; hier ist jedenfalls auch das neutrale Oel im Stande, in gleicher Weise Abführung zu bewirken, wie das käufliche Crotonöl — Die eigenthümliche Vertheilung der Entzündung in Versuch V veranlasste die nachfolgenden mit Unterbindung des Oesophagus und Pylorus. Es schien näm-

ich die starke Entzündung des Dickdarms, während der Dünndarm bis auf seine oberen, an den Magen grenzenden Partien, völlig normale Verhältnisse bot, zu der Meinung zu berechtigen, es könne sich um eine Resorption und nachträgliche Ausscheidung des Entzündung erregenden Bestandtheils des Crotonöls handeln. Bestätigte sich diese Vermuthung, so lag es nahe, fernerhin zu schliessen, dass auch die Application ins Blut, wie sie theils mit positivem theils mit negativen Resultaten ausgeführt worden ist, eine Wirkung auf den Darm äussern würde. — Die starke Anätzung des Magens in obigem Versuch schien die Möglichkeit einer Resorption nahe zu legen. Die folgenden Versuche bestätigten die Annahme; es fanden sich in beiden Fällen, ausgeprägte Entzündungserscheinungen im Dickdarm. Es ist oben ausgeführt worden, dass die Versuche mit intravenöser Application des Crotonöls, wie sie bisher angestellt worden sind, nicht geeignet erschienen die Frage zu entscheiden, ob das Crotonöl bei dieser Application eine specifische Wirkung auf den Darm zeige. Es musste mir darum zu thun sein, die augenfälligen Fehler des Experimentes, die die Ergebnisse jener Versuche als durchaus zweifelhaft erscheinen liessen, zu vermeiden. — Zeigte sich bei intravenöser Application ein characteristisches Verhalten des Darmcanals, so konnte weiterhin gehofft werden, bei dieser Anwendungsweise auch Gesichtspunkte für die Art der Wirkung zu gewinnen, denn mit der üblichen Erklärung, das Crotonöl wirke in Folge der Reizung der Darmschleimhaut, ist doch offenbar keine Erklärung dafür gegeben, dass bei stärkster Reizung und Entzündung meist jede abführende Wirkung in den Versuchen ausblieb. — Es kann offenbar durch die Beobachtung allein, dass ein Tropfen neutrales Oel, wovon 45 den Magen und Darm einer Katze nicht angriffen, keinen Durch-

fall hervorzurufen im Stande waren, beim Menschen die stärksten Durchfälle hervorruft, das Zustandekommen derselben auf Grund der Reizung der Schleimhaut nur zweifelhaft erscheinen; es muss der Grund für dieselben in anderer Richtung gesucht werden, vor allen Dingen in dem abweichenden anatomischen Bau der Schleimhaut und in der verschiedenen Empfindlichkeit der Nervenapparate des Darms beim Thiere und beim Menschen. Es ist doch möglich, dass eine Reizung der Schleimhaut, ja eine Entzündung derselben bestehen kann, ohne diese Nervenapparate in dem Sinne zu beeinflussen, dass sie in Action kommen und Durchfälle durch eine stürmisch verlaufende Peristaltik hervorrufen. Es konnte weiter angenommen werden, dass bei der Application ins Blut die Erregung dieser nervösen Apparate in einer directen Weise stattfinden würde, da die reizende Substanz ihm durch die Circulation zugeführt werden muss, wenn überhaupt die abführende Wirkung durch Reizung dieser Apparate zu Stande kommt. — So konnte denn auch das Verhalten der Theile des Crotonöls in dieser Weise vielleicht besser geprüft werden; es hätte sich hiebei zeigen müssen, ob das neutrale Oel der Einwirkung des Pancreassaftes zur Entfaltung seiner Wirksamkeit bedürfe oder ob es die Bedingungen dafür auch im Blute findet.

b) intravasculär.

Diese Gesichtspunkte mussten mich dazu veranlassen, Versuche mit Application des Crotonöls ins Blut zu machen. Dabei musste ich in erster Linie versuchen, die Experimente soviel als möglich ihrer deletären Nebenwirkung zu entkleiden. Die Schwierigkeiten, die sich dabei boten, waren nicht gering. Ich konnte nur zwei Methoden versuchen: Lösungen und Emulsionen. Die Lösung in Aether sowohl als in Alko-

ol erwiesen sich aber durchaus nicht als indifferent; die Thiere sterben hierbei an der Aether und Alkoholwirkung an sich. Die Versuche mit Emulsionen, die stets mit Soda, nie mit Gummi arabicum hergestellt wurden, riefen Fettembolien der Lungen hervor und tödteten gleichfalls an sich. Reine Versuche konnte ich nur mit der Lösung des crotonolsauren Natriums in Wasser anstellen, allein hierbei handelte es sich eben nur um Constatirung einer specifischen Wirkung des Crotonöls auf den Darm; die Frage des eigenartigen Verhaltens der mit Anwendung von Alkohol erhaltenen Theile des Crotonöls konnte hierbei nicht geprüft werden. — Die Resultate meiner Versuche, die gefundenen anatomischen Veränderungen können also nur insofern für die Wirkung des Crotonöls für characteristisch gehalten werden, als sie ihre Erklärung in der Wirkung des Vehikels oder der Form der Anwendung nicht finden. Es bleibt im Wesentlichen nichts für das Crotonöl characteristisches, als die Veränderungen im Darm und Magen, eintretende Durchfälle, ausgesprochene Koliken. Die übrigen Erscheinungen, sofern sie nicht bei der Anwendung des crotonolsauren Natrums gleichfalls hervortreten, müssen als Nebenwirkungen angesehen werden. Doch gelang es mir auch in den Versuchen mit aetherischer Lösung des Oels und mit Anwendung von Emulsionen meistentheils, die Dauer der Experimente über ungleich längere Zeit auszudehnen, als es in den bisherigen Versuchen der Fall war und habe ich daher wenigstens den Erfolg zu verzeichnen, dass das specifische Verhalten des Crotonöls zum Darm bei der Anwendung ins Blut, sich mir völlig erschliessen konnte.

Ich gebe in Folgenden die Protocolle dieser Versuche, wobei alle in Erscheinung tretenden Symptome aufgeführt werden sollen, abgesehen davon, ob sie in der Wirkung des

Crotonöls oder durch mechanische oder chemische Eigenschaften der Lösungsmittel Erklärung finden. Endlich lasse ich die Protocolle folgen, wo crotonolsaures Natrium in wässeriger Lösung in Anwendung kam. Sie geben dann die Möglichkeit durch Vergleichung aus den ersten Protocolle die für das Crotonöl nicht in Betracht kommenden Wirkungen auszuscheiden.

Einige Einschränkungen, die von vornherein in Folge der Anwendung von Emulsionen und Aether an der Symptomatologie meiner Versuche gemacht werden müssen, will ich gleich hier erwähnen. So kann in erster Linie für den Eintritt des Todes in den Versuchen, wo diese Formen Anwendung fanden, eine Crotonwirkung mit Sicherheit nie angenommen werden. Es ist der Aether nach Versuchen, die Naunyn[1]) mit ihm anstellte, in der Richtung gefährlich, dass er Gerinnungen des Blutes verursacht, die häufig an sich tödten. Vielleicht spielt bei dem Eintreten des Todes die Entwicklung von Gasblasen im Blut, die bei dem niedrigen Siedepunkt des Aethers gewiss sich rasch entwickeln, keine unwesentliche Rolle. Bei Injection in die art. femoral. konnte ich an der Vene das Passiren der Luftblasen wiederholt beobachten. Ferner ist die Somnolenz bei den Versuchen mit Aether natürlich nicht ohne weiteres auf Crotonwirkung zu beziehen ; ebenso die Anaesthesie, die Wirkung aufs Herz etc. Die groben Störungen der Emulsionen für die Circulation in den Lungen, die Möglichkeit der Embolie der Kranzarterien des Herzens seien nur vorübergehend erwähnt. Abgesehen hiervon ist auf Grund der unter Leitung Koberts seiner Zeit ausgeführten Versuche Rassmann's[2]) ersichtlich, dass

1) Schmiedeberg's Archiv. Bd. I, 1873, pag. 1.
2) Rassmann: Ueber Fettharn. Diss. Halle 1880.

Emulsionen indifferenter Oele bei intravenöser Application einen ausgesprochenen Einfluss auf den Puls und den Blutdruck äussern und zwar in dem Sinn, dass beide zum Sinken gebracht werden und schliessliche Lähmung des Herzens eintritt.

Gegenüber dieser Menge zum Theil im höchsten Grade deletärer Nebenwirkungen bietet die Lösung des crotonolsauren Natriums in Wasser das reine Bild der specifischen Vergiftung, Sie konnte aber, wie oben bemerkt, natürlich nur da Anwendung finden, wo es sich um Constatirung überhaupt einer Wirkung des Crotonöls vom Blut aus handelt. Wollte ich die Wirkung des Glycerids der Crotonolsäure vom Blute aus prüfen, so konnte dies, wo es sich um einen Vergleich mit der Wirkung der Säure handelte, nur dann ohne principielle Fehler geschehen, wenn ich die Verhältnisse sonst gleich machte, also auch für das saure Oel die Form einer Emulsion oder die ätherische Lösung wählte.

Zur Darstellung des crotonolsauren Natriums benutzte ich das pag. 27 erhaltene crotonolsaure Baryum. Dasselbe wurde in Alkohol gelöst, mit verdünnter Schwefelsäure versetzt; von dem ausgeschiedenen schwefelsauren Baryum die alcoholische Lösung der Crotonolsäure durch Filtration getrennt, verdunstet und mit Natronlauge (verdünnter) versetzt; endlich wurde das crotonolsaure Natrium mit Wasser aufgenommen.

Versuch XI. Katze, 3200 Grm. schwer, erhält 0,025 Grm. käuflichen Crotonöls in Form einer Emulsion zur Vermeidung von Lungenembolien in die art. femoral. Zwei Minuten nach der Injection ist die Respiration 42 ($^1/_4$ Minute), doch sinkt sie im Laufe von 10 Minuten auf 25. Der Puls 28. — Vom Czermack'schen Halter abgebunden und auf den Fussboden gesetzt, steht die Katze unbeholfen da,

beginnt zu zittern, legt sich hin; Nasenflügel-Athmen, sichtbare Dyspnoë, die Katze richtet sich auf, macht unbeholfene Eluchtversuche, taumelt dabei und legt sich wieder hin. Die Pupillen sind ad maximum verengt, eine Kothentleerung tritt ein. Klägliches Geheul, zeitweilig. Die Empfindlichkeit der äusseren Haut scheint herabgesetzt oder die Empfindungsleitung verlangsamt. Kneipen des Schwanzes bringt erst nach Verlauf von Secunden Schmerzäusserung hervor. — Diese Erscheinungen dauern 30 Minuten. Die Dyspnoë hat aufgehört die Katze macht kräftige Fluchtversuche; die Pupillen wieder sichtbar, doch noch nicht von normaler Weite. Es stellt sich jetzt eine ausgesprochene Somnolenz ein; in den Käfig gesetzt legt sich die Katze sofort zum Schlafen hin. In der Nacht erfolgt der Tod. Ausser der bald nach der Injection beobachteten Entleerung compacter Fäces waren bis zum Abend keine Durchfälle erfolgt; doch ergiebt die Besichtigung des todten Thieres eine Beschmutzung der Hinterbeine mit blutigem Koth. Es haben also in der Nacht blutige Durchfälle stattgefunden. Section: In den Lungen Hämorrhagien mässigen Grades; am Pericardium keine Hämorrhagien. Die Organe des Bauches bieten keine Veränderungen bis auf den Darm. Dieser ist vom Pylorus, dem Magen gegenüber scharf abgegrenzt, bis zum Rectum hin in grober Weise verändert. In ganzer Ausdehnung dieser Strecke ist die Schleimhaut diffus geschwellt. Im Gebiete dieser diffusen Schwellung findet sich, ebenfalls diffus, eine Röthung, welche im Allgemeinen der Höhe der Falten entspricht und dem ganzen Darm ein rothes, geflecktes Aussehen giebt, welches continuirlich von oben bis unten reicht, nur die zwei unteren Drittel des Rectum sind frei. An mehreren Stellen, namentlich im mittleren Drittel des Dünndarms ist der Process nicht au

lem Stadium der Röthung und Schwellung stehen geblieben, ondern es ist hier zur ausgedehnten Epithelnecrose gekomnen und man sieht auf der gerötheten Schleimhautoberfläche veisse Fetzen necrotischen Gewebes. Die in der Gegend des Duodenum liegenden Mesenterialdrüsen sind markig infiltrirt und bedeutend vergrössert, zeigen jedoch keine Hämorrhagien; der Darminhalt durchweg bluthaltig. Dauer der Vergiftung ca. 12 Stunden.

Versuch XII. Katze, 2600 Grm. schwer, erhielt 0.05 Grm. käuflichen Crotonöls in Form einer Emulsion in eine periphere Körpervene: Verlangsamung des Pulses, enorme Dyspnoë, Tod nach 35 Minuten, unter Beschleunigung des Herzschlags, enormer Dyspnoë, ad maximum erweiterten Pupillen. Die Section ergab in den Lungen: ausgedehnte Hämorrhagien, Emphysem, in der Musculatur des Herzens gleichfalls Hämorrhagien. Im Darm keine Veränderungen.

Versuch XIII. Katze, 2485 Grm. schwer, erhält 0.012 Grm. käufl. Crotonöls in Form einer Emulsion in die art. femoral. — Anfängliche Dyspnoë, die indessen keinen hohen Grad erreicht. Ausgesprochene Somnolenz. Zum Schlafen kommt es indessen nicht, augenscheinlich in Folge anfallsweise auftretender heftiger Schmerzen. Diese geben sich zu erkennen in wiederholtem Wechsel der Lage und Stellung: die Katze stemmt sich mit den Beinen an die Wände des Käfigs, heult kläglich, beisst in die Eisenstäbe. Respiration 17 (in $^1/_4$ Minute). Auf solche Schmerzanfälle folgen dann wieder längere Pausen, wo die Katze ruhig und, wie es scheint, schläfrig daliegt. Die Schmerzanfälle treten etwa zwei Stunden nach erfolgter Vergiftung zum ersten Male auf. — Vier Stunden nach erfolgter Vergiftung treten sie häufiger und anhaltender auf; die Katze krümmt sich und nimmt in

Folge dessen ganz auffällige Stellungen ein: sie bohrt de Kopf in den Boden, hält ihn dort fixirt, beisst in den San und beschreibt mit dem Hintertheil unter fortwährenden Krüm mungen und kläglichem Geheul Kreise um den am Bode fixirten Kopf. Auf solche Anfälle folgt die Entleerung flüss gen Kothes; diese trat während der Beobachtung viermal ei dabei starke Salivation. — Puls und Respiration boten b zuletzt nichts Auffälliges. Tod nach $6^1|_2$ Stunden. Sectio In den Lungen spärliche Hämorrhagien, kein Emphysem. I Darm keine Veränderungen.

Versuch XIV. Katze, 2980 Grm. schwer, erhä 0,02 Grm. käufl. Crotonöl in Form einer Emulsion in d art. femoral.

Nach 4 Minuten Abgang compacter Fäces, zugleich star Dyspnoë; das Thier athmet mit offenem Munde, die Zung hängt zum Munde heraus, die Nasenflügel bewegen sich. Al mälig nimmt die Dyspnoë ab. — Zwei Stunden nach der Ve giftung Abgang flüssiger Fäces. Unruhe, Beissbewegunge augenscheinliche Schmerzanfälle. — Das Vergiftungsbild gleic dem vorigen vollkommen. Auch hier etwa alle 5 Minut Krümmungen, klägliches Geheul, darauf Ruhe und Neigu zum Schlafen. Wiederholter Abgang dünner Fäces.

Das Vergiftungsbild ändert sich nicht bis zum Aben am andern Morgen wird das Thier todt gefunden.

Section: in den Lungen Hämorrhagien, Emphysem; i Darm keine Veränderungen, bis auf ein 3 ctm. langes Stü im Dickdarm, das starke Röthung und Schwellung der Schlei haut zeigt. Dauer des Versuchs ca. 24 Stunden.

Versuch XV. Katze, 2010 Grm. schwer, erhä 0,016 Grm. käufl. Crotonöls in die art. femoral. in Form ein Emulsion. Ausgesprochene Dyspnoë unmittelbar nach der I

jection; Athmen mit offenem Munde und heraushängender Zunge, Nasenflügel bewegen sich stark. Die Dyspnoë schwindet im Verlauf von 20 Minuten. — Die anfangs stark verengten Pupillen nahmen an Weite zu. Nach zwei Stunden macht sich ausgesprochene, anfallsweise auftretende Unruhe bemerkbar. Die Katze stemmt sich gegen die Wände des Kastens, krümmt sich, heult jämmerlich; ausgesprochene Salivation. Es treten profuse Durchfälle ein; in den nächsten Stunden noch mehrmals Durchfälle. Indem das Bild sich in keiner Weise ändert, die Pausen zwischen den augenscheinlichen Schmerzanfällen auch hier die Erscheinungen der Somnolenz bieten, stirbt das Thier nach 6 Stunden. Die Pupillen zuletzt ad maximum erweitert; heftiges sich Hin- und Herwerfen. — Section: Sie ergiebt am Darm einen Befund, wie er in den Details den in Versuch XI beschriebenen entspricht.

Versuch XVI. Katze, 2050 Grm. schwer, erhält 0,012 Grm. käufl. Crotonöl in Form einer Emulsion in die art. femoral.: Heftige Dyspnoë, die im Verlauf einer halben Stunde abnimmt und endlich schwindet. — Nach zwei Stunden anfallsweise Krümmungen und Geheul, in den Pausen Somnolenz. Durchfälle treten nicht ein. Ohne dass sich die Erscheinungen geändert hätten, stirbt das Thier nach 18 Stunden. Die Section ergiebt: In den Lungen Hämorrhagien und Emphysem, im Darm eine mässige Röthung und Schwellung der oberen Partien.

Versuch XVII. In die art. femoral. einer Katze von 2270 Grm. wird 0,1 Grm. käufl. Crotonöl in Emulsion gespritzt.

Enorme Dyspnoë, Streckkrämpfe, Pupillen ad maximum verengt, Herzschläge schnell, unregelmässig, aussetzend; Tod nach 3 Minuten. Section: In den Lungen mächtige Hämorrha-

gien, Emphysem. — Am Pericardium punktförmige Hämorrhagien.

Versuch XVIII. Katze, 2930 Grm. schwer, wird durch die v. jugul. ext. curarisirt; künstliche Respiration. Das Thier wird in einen Wärmekasten gebracht, das abdomen eröffnet; es treten keine abnormen Darmbewegungen ein. Injection von 0,1 Grm. s. Crotonöls in eine Dünndarmschlinge. Das Thier war mässig curarisirt, so dass etwa alle 10 Minuten eine neue Injection der Curarelösung nöthig war. Im Laufe einer halben Stunde wurden keine Contractionen sichtbar. Nach Verlauf der halben Stunde Injection von 0,1 Grm. neutr. Crotonöl in eine dem Duodenum nahe gelegene Schlinge. Nach 7 Minuten von der Stelle der zweiten Injection ausgehende, sich 5—6 Mal in der Minute wiederholende Contractionen, die auf die Umgebung der zweiten Injectionsstelle beschränkt blieben. In der Umgebung der ersten Injectionsstelle macht sich auch jetzt keine Contraction bemerkbar. Nach Verlauf einer Stunde werden Contractionen 8 ctm. abwärts von der ersten Injectionsstelle sichtbar. Im Verlauf weiterer 15 Minuten ändert sich nichts an dem bisherigen Bilde. Jetzt wird in die vena jugul. ext. 0,1 Grm. käuflichen Crotonöls in Emulsion injicirt. Nach 10 Minuten allgemeine Peristaltik; die Därme färben sich blau, Entleerung compacter Fäces. Tod nach weiteren 10 Minuten. — Die Section ergab, dass sich die erste Injectionsstelle an der Ileocoecalklappe und die andere im oberen Dünndarm befand. Im Gebiete der letzteren Hyperämie ohne jede Hämorrhagien; nach unten erstreckt sich die Hyperämie über c. 3 Darmschlingen. An der Stelle der ersten Injection leichte Hyperämie. In den Lungen mächtige Hämorrhagien, am Herzen auch eine.

Es ist zunächst auffallend, dass die erste Injection keine Darmerscheinungen hervorrief, wol aber die zweite. Es ist dies vielleicht darauf zurückzuführen, dcss die zweite in der Gegend stattfand, wo reichliche Mengen von Pancreassecret vorhanden waren, welche das Oel schnell zersetzten, emulgirten und resorbirbar machten.

Versuch XIX. Katze, 3700 Grm. schwer, erhält 1,0 Grm. neutrales Crotonöl in eine dem Duodenum nahe gelegene Darmschlinge. Die Katze befindet sich im Wärmekasten, dessen Temperatur regulirt ist, ist curarisirt, das Abdomen eröffnet; die Därme bewegen sich zunächst nicht. Während halbstündiger Beobachtung keine Darmcontractionen; darauf Injection derselben Menge neutr. Crotonöls in eine andere Darmschlinge. Halbstündige Beobachtung; keine Darmcontractionen. Darauf 0,025 Grm. käufl. Crotonöls in Form einer Emulsion in die vena jugul. ext.; nach 5 Minuten Blauverfärbung des Darms, nach 20 Minuten bewegte sich der ganze Darm, jetzt findet eine Untersuchung das Herz still stehend. Section: Der Darm zeigt an den Stellen der Injection Hyperämie der Schleimhaut, die sich in absteigender Richtung über 10 ctm. fortsetzt Die Injectionsstellen liegen etwa 10 ctm. von einander entfernt, beide im obersten Theil des Dünndarms. Am Dünndarm sonst keine Veränderungen bis auf das unterste Stück desselben, das Injection zeigt: Der Dickdarm unverändert, compacte Fäces. Hämorrhagien waren in grosser Anzahl vertreten; in der Milz, dem Uterus, den Lungen; in letzteren zahlreich und in grosser Ausdehnung. Nieren zeigen Granularatrophie. — Im Herzmuskel gleichfalls Hämorrhagien.

Zur Erklärung der Hämorrhagien dürfte wohl der Umstand mit in Rücksicht zu ziehen sein, dass das

Thier in Folge der Nephritis pathologisch veränderte Gefässe hatte.

Diese Versuche illustriren in bester Weise das Zustandekommen der Darmcontractionen auf Grund einer mechanischen Störung der Lungencirculation.

Versuch XX. Katze, 1895 Grm. schwer, erhält 0,006 Grm. s. Crotonöl in Form einer Emulsion in die art. femoral. Starke Dyspnoë, Pupillen ad maximum verengt. Nach ca. einer Stunde ist die Dyspnoë überwunden, die Pupillen normal weit. Die Katze zeigt ausgesprochene Somnolenz. Ihr Träumen durch anfallsweise auftretende Schmerzen unterbrochen; Krümmungen, Geheul. Zwei ziemlich reichliche wässrige Darmentleerungen wurden im Ganzen beobachtet. Tod nach ca. 36 Stunden. Section: in den Lungen Hämorrhagien, die Blase prall gefüllt, im Darm und Magen keine Veränderungen, Darm leer.

Versuch XXI. Katze, 3245 Grm. schwer, erhält 0,016 Grm. s. Crotonöl in Form einer Emulsion in die art. femoral. Pupillen stark verengt, ausgesprochene Dysponë, Abgang compacter Fäces. Auf die Beine gestellt unbeholfene Gehversuche; das Thier legt sich hin. Sensibilität völlig erhalten. Nach ca. 40 Minuten die Dyspnoë überwunden, die Pupillen sind weiter geworden. Es tritt ausgesprochene Somnolenz ein. Durch anfallsweise Schmerzen, die sich in Geheul und Krümmungen äussern, auch hier das Träumen unterbrochen. Nach zwei Stunden dünne Fäces. Die Schmerzanfälle treten indessen nicht sehr häufig auf, sodass das Thier bis zu 20 Minuten schläft; darauf Unruhe, Krümmungen, Geheul. Das Bild ändert sich bei weiterer Beobachtung nicht.

Tod nach 23 Stunden: In den Lungen Hämorrhagien, am Herzen nicht; am Darm keine Veränderungen.

Versuch XXII. Katze, 3250 Grm. schwer, erhielt 0,025 Grm. käuflichen Crotonöl in Form einer Emulsion in die art. femoral. Enge Pupillen, Respiration 40, Puls 20; Abgang compacter Fäces. Nach 10 Minuten: Respiration 50, Puls 33. Das Bild ändert sich nicht. Grosse Unruhe, Salivation, Abgang flüssiger Fäces. Geheul; das Thier wirft sich hin uud her; Rasselgeräusche, Pupillen erweitert. Tod nach 45 Minuten. Section: In den Lungen mächtige Hämorrhagien, blutiger Schaum, Emphysem. Im Darm keine Veränderungen.

Versuch XXIII. Katze, 2450 Grm. schwer, erhält 0,05 Grm. neutrales Crotonöl in Form einer Emulsion in die art. femoralis.

Die Emulsion war in folgender Weise bereitet: Ein ca. Bohnengrosses Stück Katzenpancreas wird mit Wasser sorgfältig verrieben, die erhaltene trübe Flüssigkeit durch Filtrirpapier gepresst. 2 c'ctm. der Flüssigkeit werden mit 1 c'ctm. neutralen Oels verrrieben. Die entstandene Emulsion mit Wasser verdünnt.

Dyspnoë, enge Pupillen, Abgang compacter Fäces. Nach Ueberwinden der Dyspnoë treten auch hier die anfallsweise auftretenden, augenscheinlichen Schmerzen ein: Krümmungen, Geheul, dabei Neigung zum Schlaf. Durchfälle wurden nicht constatirt. Tod nach ca. 36 Stunden. Section: Der Darm zeigt in seinen unteren Partien, etwa 10 ctm. von der Ileocoecalklappe beginnend und sich continuirlich über 30 ctm. nach oben erstreckend, diffuse Röthung und Schwellung, mit stellweisen deutlichen Epitheldefecten. An den Lungen Hämarrhagien und Emphysem. Am Herzen keine Hämorrhagien.

Versuch XXIV. Kaninchen, 1300 Grm. schwer, erhält 0,15 Grm. käufliches Crotonöl in Aether gelöst in die art. femoral. Die Aethermenge betrug $^1/_2$ c'ctm. Somnolenz drängte sich in den Vordergrund des Vergiftungsbildes; die bisher beobachteten Schmerzanfälle traten hier nur wenig hervor, Durchfälle hingegen in grosser Zahl. Tod nach 19 Stunden. Section: Vom Pylorus beginnend, den ganzen Darm hindurch bis zum Rectum eine diffuse Röthung und Schwellung der Schleimhaut, die Peyer'schen Plaques in Geschwüre verwandelt, mit weisslichen Fetzen necrotisirten Gewebes theilweise belegt. Darminhalt durchweg bluthaltig; der Blinddarm und proc. vermiformis zeigen keine Veränderungen; das rectum gleichfalls nicht.

Versuch XXV. Ein Schaf von 15 Kgr. erhält 0,05 Grm. neutr. Crotonöls in ätherischer Lösung in eine Körpervene. — Im Lauf dreier Tage keine auf das Crotonöl zu beziehende Wirkung; es erhält 0,1 Grm. neutr. Crotonöl in derselben Weise; im Lauf dreier Tage keine Erscheinungen. Es erhält 0,2 Grm. neutral. Crotonöl: Im Lauf dreier Tage keine Erscheinungen. Es erhält 1,0 Grm. neutr. Crotonöl, ohne für das Crotonöl characteristische Erscheinungen zu bieten.

Versuch XXVI. Katze, 2535 Grm. schwer, erhält 0,15 Grm. neutr. Crotonöl in Aetherlösung in die art. femoral. Ausser den characteristischen Aetherwirkungen zeigt die Katze keine Veränderungen. Auch nach Ueberwindung derselben treten keine auf das Crotonöl zu beziehenden Erscheinungen hervor: Keine Schmerzanfälle, keine Durchfälle. Tod nach 3 Tagen. Section: Keine Veränderungen am Darm und Magen, ebensowenig in den Lungen; in der Harnblase blutig gefärbter Harn.

Versuch XXVII. Katze, 2840 Grm. schwer, er-

hält 0,01 Grm. crotonols. Natrium in wässeriger Lösung in die art. femoral.

Keine Erscheinungen der Dyspnoë, Pupillen normal weit. Keine ausgesprochenen Schmerzanfälle, aber mehrmals flüssige Fäces; Nach vier Tagen wird das Thier getödtet. Section: Magen frei, der ganze Dünndarm zeigt intensive Entzündung: Die Schleimhaut stark geschwellt, diffus geröthet, stellenweise ausgedehntere und punktförmige Hämorrhagien; die follicularen Apparate sind in Geschwüre verwandelt, deren Grund glatt ist und nirgends anhaftende Gewebsreste zeigt. Der Rand der Geschwüre von anscheinend unversehrt gebliebenen Theilen des Follikels gebildet, nirgends greifen die Geschwüre über die Grenzen desselben hinaus. Der Dickdarm diffus geröthet und geschwellt, auf der Höhe der Falten gleichfalls Geschwüre, in der Schleimhaut ausgedehnte Hämorrhagien. Der Darminhalt im Dickdarm und Dünndarm blutig durchtränkt. — In den Lungen keine Veränderungen.

Versuch XXVIII. Katze, 2450 Grm. schwer, erhält 0,03 Grm. crotonolsaures Natrum in wässeriger Lösung in die v. femoralis. Keine Dyspnoë; Pupillen normal; keine Anaesthesie der Haut, dagegen Somnolenz. Am andern Tage anfallsweise Krümmungen, Geheul, Durchfälle, Erbrechen. Dabei frisst das Thier gut. Die Verhältnisse ändern sich nicht im Verlauf dreier Tage. — Darauf schwinden die Erscheinungen; das Thier ist scheinbar völlig gesund.

Versuch XXIX. Katze, 2400 Grm. schwer, erhält 0,06 Grm. crotonolsaures Natrum in wässeriger Lösung in die vena femoral. Die in den vorigen Versuchen nicht zu Tage tretenden Erscheinungen von Seiten der Respirationsorgane bleiben auch hier aus. — Eine Stunde nach der Vergiftung Erbrechen von Schleim und Speiseresten. Das Er-

brechen dauert stundenlang. Sonst macht sich Somnolenz bemerkbar. Nach 3 Stunden Schmerzanfälle, Krümmungen, Geheul, heftige Durchfälle, anscheinend bluthaltig. Tod nach 12 Stunden, die Gegend des Afters blutig beschmutzt. Section: Intensive Entzündung des Magens, Dünn- und Dickdarms. Die Schleimhaut des Magens namentlich an den dem Pylorus zunächst liegenden Partien dunkelbraun verfärbt, am Fundus massenhaft punktförmige Hämorrhagien; der Dünndarm zeigt in seinen oberen und mittleren Partien eine diffus geröthete und geschwellte Schleimhaut, mehr nach unten findet sich eine etwa 15 ctm. lange Partie, wo die Erscheinungen mehr zurücktreten, um dann kurz vor der Ileocoecalklappe besonders hervorzutreten. Hier ist die Schleimhaut dunkelroth verfärbt, geschwellt, zeigt kleinere und grössere Hämorrhagien. Die Peyer'schen Plaques mit missfarbenen Belagen bedeckt, die sich bei genauerer Betrachtung als necrotische Gewebsfetzen erkennen lassen. Unter ihnen eine dunkelroth gefärbte Geschwürsfläche. Im Dickdarm: zahlreiche, theils punktförmige theils confluirende Hämorrhagien in der diffus geschwellten Schleimhaut; die Höhe der Falten in Geschwüre verwandelt, der Koth flüssig, roth gefärbt, der Blinddarm zeigt gleichfalls Geschwüre. — Die unteren Theile des Dickdarms frei. — Die Lungen zeigen Hämorrhagien. Am Pericardium viscerale punktförmige Hämorrhagien. Die Milz blutreich, zeigt auf der Schnittfläche die Malpighi'schen Körperchen besonders deutlich. Nieren blutreich; in der Schleimhaut der Harnblase Hämorrhagien, ebenso in der Schleimhaut des Uterus; der Inhalt desselben besteht aus blutigem Schleim

Mussten die Versuche Buchheim's von vornherein den Eindruck machen, es könnten die von ihm als Croton-

wirkung gedeuteten Erscheinungen von Seiten der Respirationsorgane und des Nervensystems bei Einspritzung von Emulsionen des Oeles ins Blut, eine naheliegendere Erklärung durch mechanische Störungen der Lungencirculation finden, so sind einige von den obigen Versuchen geeignet, diese Annahme zu beweisen. Es treten die Erscheinungen an den Lungen je nach der Art der Application in verschiedener Weise auf. Bei Injection von Emulsionen in die Venen handelt es sich um ausgedehnte hämorrhagische Infarcte, ausgesprochenes Emphysem, während eine grössere Gabe reinen crotonolsauren Natriums auf dieselbe Weise in wässeriger Lösung beigebracht, nur spärliche Hämorrhagien hervorruft, die vielleicht gar nicht für die Lebensdauer in Betracht kommen, jedenfalls aber ein Fortbestehen des Lebens über viele Stunden ermöglichen. Auch die Befunde an den Lungen bei Application von Emulsionen in die Arterien sind geeignet, das Zustandekommen der Lungenveränderungen auf mechanische Weise zu erklären. Auch sie stehen in keinem Verhältniss zu den geringen Veränderungen, die das crotonolsaure Natrium liefert. Wenn diese Application gerade von dem Gesichtspunkte aus Anwendung fand, das periphere Capillarsystem gewissermassen als Filter zu benutzen, und die Lunge vor einer Ueberschwemmung mit embolischem Material zu bewahren, so gelang das nur bis zu einem gewissen Grade und in den Fällen, wo die in Anwendung gekommene Oelmenge keine zu grosse war. Im Versuch XVII findet der nach 3 Minuten eintretende Tod am Lungenbefund eine genügende Erklärung; die in das periphere Capillarsystem gespritzte Oelmenge von 0,1 Grm. überstieg die sonst angewandten Dosen beträchtlich. Hier waren trotz der nöthigen Ueberwindung des peripheren Capillarsystems und trotz einer vielleicht theilweise zu Stande gekommenen Lösung

des Oels im Blut, die in die Lungen verschleppten Emboli noch zahlreich genug, um die erwähnten Veränderungen hervorzurufen. Bei geringeren Oelmengen tritt ein deutlicher Unterschied je nach der Application in die Venen oder Arterien hervor: 0,025 Grm. (Vers. XI) in die Arterie gespritzt, gestattet eine Lebensdauer von 12 Stunden; dieselbe Dosis in die v. jugul. ext. gebracht, tödtet im Verlauf weniger Minuten (Vers. IXX). — Es erscheint somit die Application in die Arterien gewiss geeigneter, wo es sich darum handelt, die durch eine Emulsion an und für sich gesetzten Störungen nach Möglichkeit in den Hintergrund zu drängen. In meinen Versuchen kann ich mir die Möglichkeit der Ausdehnung der Mehrzahl derselben bis zu dem Eintritt der characteristischen Crotonwirkung, — wo es sich um Emulsionen handelte — nur aus der Application in die Arterien erklären; Application in die Venen tödtete jedesmal in kürzester Zeit.

Die angeführten Lungenbefunde in den Buchheim-schen Versuchen erscheinen daher auf Grund des völligen Ausbleibens (Versuch XXVII) oder doch nur in geringstem, vielleicht gar nicht in Betracht kommenden Grade sich geltend machenden Einwirkens des crotonolsauren Natriums auf die Respirationsorgane, mit vollem Recht auf rein mechanische Gründe zurückzuführen zu sein. Bei der kurzen Dauer seiner Versuche konnte es ferner zu keiner specifischen Crotonwirkung auf den Darm kommen. Der sub Nr. 5 referirte Buchheim'sche Versuch dauerte allerdings 4 Stunden. In meinen Versuchen trat eine für das Crotonöl characteristische Darmentleerung nur ein Mal nach 3 Stunden ein (Vers. XXVIII). Hierbei handelte es sich um 0,06 Grm. crotonolsauren Natriums, während im Buchheim'schen Fall 0,045 Grm. Crotonöl in die vena jugul. ext. injicirt worden war. Abgesehen

on der Verschiedenheit der Grösse der Dosen, kann natürlich as Ausbleiben der Darmerscheinungen im einzelnen Fall eine Schlüsse gestatten.

Gegen die von Conwell, Cramer und Hertwig ngestellten Versuche, in denen sich schon nach wenigen Mi-uten blutige Darmentleerungen bemerkbar machten, sprechen eine Versuche insofern, als, wie erwähnt, in ihnen nie früher ls nach Verlauf mehrerer Stunden, auf Crotonölwirkung zu eziehende Durchfälle beobachtet wurden. Hingegen traten Durchfälle wiederholt da auf, wo der Tod rasch in Folge von Erstickung bewirkt wurde, wie in Versuch XVIII und IXX, o sie dann ihre Erklärung in der durch Ueberladung des Blutes mit Kohlensäure hervorgerufenen stürmischen Peristaltik nden mögen.

Die Resultate meiner Versuche beweisen, dass Buch-eim sich irrte, als er annahm das Crotonöl wirke vom Blut us nicht specifisch auf den Darm. Es kann auf Grund der-elben nicht daran gezweifelt werden, dass eine specifische Virkung des Crotonöls vom Blute aus besteht; ja es geht ogar aus ihnen hervor, dass diese Wirkung vom Blute aus nendlich energischer ist und bei der Anwendung unverhält-issmässig geringerer Dosen eintritt, als bei der Anwendung er os. Es stellt sich bei einem Vergleich mit den Ver-uchen, wo das Crotonöl in den Magen gebracht wurde sogar eraus, dass bei Thieren, wo durch Wirkung von Darm aus überhaupt keine Durchfälle erfolg-en, zur Erzielung derselben vom Blut aus ein erschwinder Bruchtheil der per os vergeb-ch angewandten Dosis genügend war. Doch nicht le Theile des Crotonöls scheinen diese Wirkung vom Blut aus zu zeigen, dem neutralen Oel scheint sie zu fehlen.

In reinster Form tritt sie an dem crotonolsauren Natrium he-
vor, in zweiter Linie an dem käufl. Crotonöl, bei dem neu
tralen Oel wurde sie in den obigen Versuchen nicht bemerk
Bei saurem Oel traten wohl Durchfälle ein, doch zeigte d
Darm bei der Section theils gar keine, theils geringfügig
Veränderungen. Es muss übrigens bemerkt werden, dass b
letzteren Versuchen die in Anwendung kommenden Dosen, w
ihren Gehalt an Crotonolsäure betrifft, weit hinter der in Ve
such XXVII angewandten von 0,01 Grm. crotonolsauren N
triums zurückblieben.

In Versuch XX und XXI waren 0,006 und 0,0116 Grm
s. Oel injicirt worden, in Versuch XXVII dagegen 0,010 cr
tonolsauren Natriums Während in letzterem Versuch neb
Durchfällen und Koliken, (letztere nur mässigen Grades) d
Section einen hochgradig entzündeten Darm ergab, war
erstere, offenbar wegen des geringeren Gehalts an wirksam
Substanz, nur im Stande Durchfälle und augenscheinlich K
liken hervorzurufen, ohne dass der Darm Entzündungsersche
nungen aufwies.

Der oben ausgesprochenen Behauptung, das neutrale C
hätte mir bei Application ins Blut nie Erscheinungen v
Seiten des Darms geboten, widerspricht der in Versuch XXI
gegebene Darmbefund nur scheinbar, wie aus folgendem Ve
suche ersichtlich wird, der angestellt wurde, um die Wirku
des Pankreas auf das neutrale Crotonöl zu untersuchen.

Nach wiederholtem Behandeln mit absolutem Alkoh
bleibt von einer grösseren Menge eines von E. Merck
Darmstadt bezogenen Crotonöls ein Rest von etwa 10 c'ctr
der nicht kratzend schmeckt, auf der Haut kein Exanthe
hervorruft und neutral reagirt. 3 c'ctm. dieses Oeles wurd
mit einem etwa Haselnussgrossen Stück eines frischen Scha

ankreas sorgfältigst verrieben. Es bildete sich nach Zusatz on Wasser eine gute Emulsion. Diese wurde an einen Ort ebracht, dessen Temperatur ca. 40 C. betrug und die Nacht indurch stehen gelassen. Am andern Morgen wurde der Geschmack geprüft; er war intensiv kratzend. Die Emulsion urde mit absolutem Alkohol versetzt; im Alkohol löste sich in Oel, das beim Verdunsten des ersteren in der Menge von a. 1 c'ctm. erhalten wurde. Das Oel schmeckte intensiv ratzend und reagirte sauer. Der Geschmack ist so charakeristisch, dass er nicht verkannt werden kann, ausserdem bringt as Oel als zweites Characteristicum in die Haut gerieben, in Exanthem hervor. Es war also durch Einwirkung des Pancreas auf das indifferente Glycerid, die kratzend schmeckende, eizend wirkende Crotonolsäure in Freiheit gesetzt worden. s ist klar, dass im Darm dieser Process sich bei der Anvendung des neutralen Oels in gleicher Weise abspielen muss, vie ausserhalb desselben; es ist ferner bewiesen, dass es im rotonöl nur ein wirksames Princip d. i. die freie Crotonoläure giebt. Es ist im vorigen Abschnitt gezeigt worden, dass ie Buchheim'sche Theorie der Wirkung des Crotonöls llein durch die Crotonolsäure oder ihre löslichen Salze in den ugen ihres Begründers hauptsächlich durch den Umstand weifellos wurde, dass es ihm gelang durch Verseifung des eutralen Oeles Producte zu erhalten, die an Geschmack und autreizender Wirkung dem ursprünglichen Crotonöl gleichen. on nicht geringerer Bedeutung muss der Nachweis sein, lass das Pancreas aus dem neutralen Oel die characteristische rotonolsäure frei macht. Die von Buchheim angenommene Wirkung des Pancreas in dem Sinne, dass dadurch die Crotonolsäure in Freiheit gesetzt und befähigt wird in der Weise auf den Darm zu wirken, wie es der im käuflichen Crotonöl

von vornherein vorhandenen Antheil derselben an allen Appl. cationsstellen thut, findet in dem directen Versuch eine voll kommene Bestätigung. Der an sich schon hinfälligen Theori Senier's aber wird hierdurch jeder Boden geraubt.

Es ist nun ersichtlich, dass in Vers. XXIII das m Pancreas behandelte neutrale Crotonöl in derselben Weise ver wandelt wurde wie in dem eben beschriebenen Versuch. Di erhaltenen Darmbefunde finden somit ihre Erklärung darin dass es sich um die Injection sauren aus neutralem abgespal tenen Oeles gehandelt hat. Es ist nur so erklärlich, dass di übrigen, mit neutralem Oel in ätherischer Lösung angestellte Versuche auch nicht die geringsten Erscheinungen von Seite des Darmes ergaben. — Saures und käufliches Crotonöl wirk ten bei Application ins Blut in gleicher Weise auf den Darm Es ist ersichtlich, dass das käufliche Crotonöl dies nur au Grund seines Gehaltes an freier Crotonolsäure thun konnte Die durchweg negativen Befunde bei Anwendung von Injectio nen mit neutralem Oel machen es wahrscheinlich, dass dem Blute nicht die Fähigkeit zusteht, die Crotonolsäure aus ihrem Glycerid abzuspal ten, daher die Wirkung ausbleiben muss. Hätte nun Buch heim ausschliesslich mit diesem Theile des Crotonöls seine Injectionsversuche angestellt, so brauchte der negative Erfolg derselben in den Fällen, wo seine Versuche längere Zeit dauer ten, nicht lediglich auf mechanische Ursachen zurückgeführt zu werden. Er hat auch in der That in Versuch 3 und 5, die mehrere Stunden dauerten, diesen Theil des Oels benutzt. Die negativen Resultate derselben, können hiermit eine Be stätigung dafür liefern, dass das neutrale Crotonöl vom Blute aus keine specifische Wirkung zeigt. Den verspäteten Eintritt des Todes in diesen beiden Fällen macht Buchheim davon

abhängig, dass das neutrale Oel, „bevor es zur Wirkung gelangt sei, eine Umwandlung habe erleiden müssen, wahrscheinlich wie bei der Verseifung ausserhalb des Körpers“. Die Umwandlung hätte sich, wenn sie erfolgt wäre, wie in Vers. XXIII, in erster Linie am Darm bemerkbar gemacht. Die Blutvertheilung in den beiden citirten Versuchen Buchheims, die sich bei der Section ergab, spricht auch hier für Erstickungstod in Folge von Lungenembolie. Von Erscheinungen einer Allgemeinwirkung des Crotonöls bleibt nach Abzug der durch mechanische und auf den Aether zu beziehende Gründe hervorgerufenen nur die Somnolenz zu erwähnen. Sie allein trat auch bei der Anwendung des crotonolsauren Natriums hervor. Ebenso trat sie bei Anwendung von Emulsionen auf. Indessen erscheint es mir zu gewagt, sie als ein characterisches Symptom der Crotonwirkung mit Sicherheit hinzustellen und will ich mich begnügen dieser Erscheinung Erwähnung gethan zu haben.

Das meiste Interesse beansprucht jedenfalls das Verhalten des Crotonöls zum Darm, sowohl bei der Anwendung per os als bei intravascularer Application. Ein ausgeprägter Gegegensatz macht sich hier geltend. Auf der einen Seite in den meisten Fällen gar keine abführende Wirkung, nur heftige Entzündung und Reizung des Darms; wo Durchfälle eintreten, fehlen die letzteren Erscheinungen nie; das neutrale Oel, das keine entzündende Wirkung hat, zeigt auch die abführende nicht; kleine Dosen sind völlig unwirksam bei allen Arten des Crotonöls.

Auf der anderen Seite genügen die kleinsten Gaben um in den Fällen, wo der Versuch die dazu nöthige Dauer hat, meistentheils die abführende Wirkung des Crotonöls zu zeigen: das saure und das käufl. Oel zeigen sie fast constant;

beim crotonsauren Natrium treten sie in allen Fällen hervor: bei Anwendung des neutralen bleiben sie aus. Ein Punct erfordert besonderes Interesse und scheint geeignet für das Verständniss der Wirkung des Crotonöls Gesichtspunkte zu bieten: Bei Anwendung per os nie Abführung ohne Entzündung, häufig Entzündung ohne die erstere. Bei der Anwendung ins Blut; Abführung auch ohne Entzündung des Darms. Es scheint offenbar, dass die Application in den Darm dem Crotonöl die Bedingungen der Entfaltung seiner Wirksamkeit in ungleich geringerem Grade bietet, als die Application ins Blut; für das neutrale Oel scheinen diese Bedingungen allerdings nur im Darm zu bestehen, denn erst das mit Pancreas verriebene neutrale Oel liefert bei der Anwendung ins Blut dieselben Erscheinungen wie das käufliche, das saure Oel und das crotonolsaure Natrium. Wie wenig ergiebig diese Bedingungen aber sind, zeigen die Versuche, in denen das neutrale Oel per os gegeben, gar keine Wirkungen hat, und es ist wohl zu bedenken, dass die Bedingungen des Experiments mit Anwendung des Pancreas in Substanz offenbar unendlich günstiger gewesen sind, als die physiologischen es waren. Hier spielen offenbar die Eigenart der Thiere, die jedesmalige Functionsfähigkeit des Pancreas je nach der Zeit der Application und andere nicht übersehbare Verhältnisse eine wesentliche Rolle; jedenfalls werden in dieser Beziehung sich grosse Unterschiede geltend machen müssen, die darin vor Allem ihre Bestätigung finden, dass das neutrale Oel beim Menschen seine volle Wirksamkeit entfaltet. Es ist aber die Abspaltung der Crotonolsäure aus ihrem Glycerid, die freie Entfaltung der reizenden Wirkung derselben auf die Schleimhaut des Darms noch längst nicht genügend die typische Wirkung des Crotonöls hervorzurufen. Es ist der Effect der Darmentleerung offenbar

nicht Wirkung des Reizes auf die Schleimhaut allein; es müssen offenbar andere Theile eine höhere Dignität für das Zustandekommen der Darmwirkung besitzen. Das geht einmal aus dem Umstande hervor, dass auf der Schleimhaut grosse Gaben trotz intensiver Entzündung keine Durchfälle bewirken; weiter aber wird diese Annahme in bester Weise dadurch gestützt, dass vom Blute aus typische Darmentleerungen eintreten können, wo die Section keine Veränderungen an der Schleimhaut ergab. Es ist der wirksame Stoff, unter welchem wir auf Grund der Versuche XXVII, XXVIII und XXIX die Crotonolsäure zu verstehen haben, offenbar vom Blute aus in besserer Weise im Stande, diese für die Entfaltung der Wirkung in erster Linie in Betracht kommenden Theile zu reizen, als es von der Schleimhaut aus geschehen kann. Hier vermittelt vielleicht erst die Entzündung die Resorption des wirksamen Stoffes und führt ihn jenen Theilen zu, die vom Blute aus in directerer Weise gereizt werden, sodass er diese Reizung schon da entfalten kann, wo die Schleimhaut die gleiche Dosis leicht und ohne Effect erträgt. Es ist wohl in erster Linie an die nervösen Apparate des Darmes zu denken; sie werden von der wirksamen Substanz, wenn dieselbe ins Blut gebracht ist, gewissermassen umspült und entfalten auf den Reiz ihre Thätigkeit, die in peristaltischen Darmcontractionen besteht. Es muss offenbar angenommen werden, dass sie von der Schleimhaut aus ungleich schwerer gereizt werden als vom Blut aus, doch kommen im Speciellen hier natürlich Abweichungen im Bau der ersteren wesentlich in Betracht. Dies zeigt sich schon in ausgesprochener Weise in der grossen Empfindlichkeit des menschlichen Darms gegen das Crotonöl. — Traten bei mir selbst, der ich keine eigentlichen Selbstversuche anstellte,

häufig aber genöthigt war, die Theile des Oels auf ihren Geschmack zu prüfen, wobei natürlich nur Spuren des Oels in Anwendung kamen, fast regelmässig die heftigsten Durchfälle ein, die sich meist mehrmals wiederholten und beim neutralen und sauren Oel die gleichen waren, so findet die energische Wirkung des Crotonöls vom Darm aus eine besonders in's Auge fallende Bestätigung in der Wirkung auf den Darm Geisteskranker. Die Direction der hiesigen psychiatrischen Klinik war so freundlich in dieser Richtung Versuche an drei Patienten anzustellen, deren Resultate ich hier wiedergebe.

In Anwendung kamen $^1/_2$ granige Pillen aus saurem Oel.

K. J. Melancholiker, erhält täglich 30 Tropfen Tinct. Opii simpl. und leidet daher an Obstruction. Weder durch abführende Salze noch durch Klystiere Stuhl zu erzielen. Abends 6 h. 2 Crotonpillen; am nächsten Morgen 7 h. copiöser Stuhl.

A. T. Paranoiakranke, chronische Obstruction. 2 Pillen um 3 h. Nachmittags. Abends 10 h. copiöse Entleerung.

J. G. Hysterie. Chronische Abstruction. Abführmittel erzielen keinen Stuhl. Nur durch reizende Klystiere und hohe Eingiessungen Stuhl zu erzielen. 2 Pillen im Verlauf von 24 Stunden bewirken keinen Stuhl; 3 Pillen copiöse, dreimalige Entleerung nach 3 Stunden.

In Anbetracht der Verhältnisse, wie sie der torpide Darm Geisteskranker bietet, und bei Berücksichtigung der im ersten Fall angewandten grossen Opiummengen, scheinen diese Versuche besonders geeignet, die hohe Empfindlichkeit des menschlichen Darms gegen saur. Crotonöl zu beweisen. Aus der Wirkung der Crotonölsäure auf die nervösen Apparate des Darms könnten vielleicht auch die bei der geringen Menge von 0,01 Grm. crotonolsauren Natriums auftretenden Darmveränderungen eine geeignete Erklärung finden. Es könnte

die ausgesprochene Entzündung und Hyperämie des Darms zum Theil auf nervöse Ursachen zurückgeführt werden; weiterhin ist es in Analogie mit den Versuchen, wo bei Unterbindung des Oesophagus und Pylorus vom angeätzten Magen aus Resorption und Ausscheidung des Resorbirten unter entzündlichen Veränderungen in den Darm stattfand, wahrscheinlich, dass der Darm den Weg bildet, auf dem sich das Blut des schädlichen Stoffes zu entledigen sucht. Hierfür würde das späte Eintreten der Darmwirkung sprechen. Es wäre denkbar, dass erst in Folge einer Cumulation von Reizen, wie sie in Folge der anhaltenden Thätigkeit der Ausscheidung gesetzt werden, der schliessliche Effect der Ausleerung, in weiterer Folge Hyperämie und Entzündung zu Stande kämen.

c) subcutan.

Nach Feststellung der Thatsache, dass das Crotonöl bei seiner Application ins Blut ein charakteristisches Verhalten gegenüber dem Darmcanal zeigt, musste es mir darum zu thun sein, die Frage zu untersuchen, ob diese Wirkung des Crotonöls vielleicht auch da zu Stande käme, wo die Application ins Unterhautzellengewebe stattfindet. Die in dieser Richtung angestellten Versuche hatten nur negative Resultate; eine Darmwirkung war nie zu bemerken. Hingegen kam es bei dieser Anwendung immer zu localen Entzündungen, die theils einen granulirenden Charakter trugen, theils handelte es sich um das Entstehen von Abscessen. Es liegt daher wohl nahe anzunehmen, dass es bei der local irritirenden Wirkung des Crotonöls zu einer Abkapselung des wirksamen Stoffes kommt und in Folge dessen die Resorption ins Blut unmöglich wird, daher die Darmerscheinungen ausbleiben müssen. Ich stellte diese Versuche an Kaninchen an und hatte

bei allen Arten des Oeles, beim käuflichen, sauren und neutralen die gleichen Erfolge. Vielleicht sind in Unterhautzellgewebe die Bedingungen für die Abspaltung der Crotonolsäure gegeben, doch können meine Versuche in dieser Richtung keinen Anspruch auf Beweiskraft machen, weil es mir nicht möglich war sie so einzurichten, dass ich das Hinzutreten von Entzündungserregern zur Wunde mit Sicherheit ausschliesen kann.

Zur Entscheidung der Frage des Entstehens eitriger Entzündungen auch ohne die Einwirkung niederer Organismen ist in den letzten Jahrzehnten wiederholt das Crotonöl in Anwendung gekommen. Uskow [1]), Orthmann [2]), Councilmann [3]) und Scheuerlen haben in der Weise experimentirt, dass sie das Crotonöl unter die Haut von Kaninchen brachten, antiseptische Cautelen anwandten und den Effect beobachteten. Namentlich war es Councilmann, der seine Versuche in durchaus vorwurfsfreier Weise anstellte: er brachte das Crotonöl in einem Glasröhrchen unter die Haut, erzielte vollständige Heilung der gesetzten Wunde, zerbrach darauf, nachdem bei wochenlanger Beobachtung keine Veränderungen an der Stelle der Application bemerkt worden waren, das Glasröhrchen durch äusseren auf die Haut ausgeübten Druck und erzielte jedesmal Abcesse. Die von Orthmann und Uskow angestellten Versuche gaben ihnen dasselbe Resultat, sie sind indessen nicht so vorwurfsfrei wie die von Councilmann. Um so mehr muss es Wunder nehmen, dass Scheuerlen [4]) bei Wiederholung der Versuche Councilmann's zu anderen Resultaten kommt:

1) Virchow's Archiv Bd. 86. p. 150.
2) Virchow's Archiv Bd. 90. p. 149.
3) Virchow's Archiv Bd. 92. p. 217.
4) Scheuerlen, die Entstehung und Erzeugung der Eiterung durch chemische Reizmittel, v. Langenbecks Arch. Bd. 32, 1885, Heft 2.

nach ihm tritt keine eitrige vielmehr eine chronische granulirende Entzündung ein. Wie dem auch sei, jedenfalls beweisen sämmtliche Versuche die Enfaltung heftiger localer Processe, in deren Zustandekommen offenbar der Grund für das Ausbleiben der Resorption des Crotonöls ins Blut, mithin aller vom Blut aus auftretender Erscheinungen zu suchen ist.

Versuche an Fröschen.

a) subcutan.

Gelang es mir nicht bei Warmblütern vom Unterhautzellgewebe aus allgemeine Wirkungen des Crotonöls zu constatiren, wofür ich im Vorgehenden die mir wahrscheinlichen Gründe angeführt habe, so traten an Fröschen bei der Application unter die Haut Erscheinungen auf, die auf Resorption des Crotonöls bezogen werden müssen.

Ich brachte das Oel in Form einer mit Sodalösung erzielten Emulsion in den Rückenlymphsack, benutzte käufliches, saures und neutrales Oel und fand, dass hier alle Theile durchaus die gleichen Veränderungen setzten. Im Unterhautzellgewebe des Frosches sind somit die Bedingungen für die Abspaltung der Crotonolsäure aus ihrem Glycerid jedenfalls gegeben. Anatomische Veränderungen fand ich nur bei mittleren Dosen, grössere tödteten, ohne dass sich bei der Section irgend welche Anhaltspunkte für die Art der Wirkung finden liessen, offenbar auf Grund centraler Ursachen. Am William'schen Apparat ausgeführte Untersuchungen ergaben bei Durchströmung mit stark vergiftetem Blut zwar ausgesprochene Reizung des Herzens, doch arbeitete dasselbe unter der Wirkung des Giftes stundenlang fort und zeigte die Tendenz bei Wechsel

der durchströmenden Flüssigkeit auf die vor Beginn des Versuchs beobachteten Zahlen des Pulses und der Ausflussmenge zurückzukommen. Ein Herzgift ist das Crotonöl jedenfalls nicht. Die Leitungsfähigkeit des Rückenmarks war selbst nach dem Tode noch erhalten; auch von den peripheren Nerven aus konnten Muskelzuckungen ausgelöst werden. Es ist daher wahrscheinlich das Gehirn, auf welches das Crotonöl einwirkt.

Ich habe feststellen können, dass Spuren des Crotonöls im Stande sind Frösche zu tödten. 0,1 Mgr. sauren Oels tödtete 2 Frösche in 24 Stunden, einen nach 45 Stunden, einen vierten nach 72 Stunden. Das neutrale Oel war in diesen Dosen nicht mehr wirksam; hier tödtete 1,0 Mgr. im Lauf mehrerer Tage. Das käufliche Crotonöl tödtete in der Gabe von 0,25 Mgr. im Lauf von 5 und 6 Tagen 2 Frösche. Es stellte sich ferner eine grosse individuelle Verschiedenheit der Frösche gegenüber der Giftwirkung gleicher Dosen heraus; der Tod trat bei dem einen häufig um das Doppelte und Dreifache später ein als beim andern. Das Vergiftungsbild bot keine auffälligen Züge; wiederholt wurden Brechbewegungen constatirt; der Magen wurde bisweilen völlig aus dem Munde hinausgestülpt, ähnlich wie bei Antimon.

Indem ich im Detail auf die für jeden Versuch sich ergebenden pathologischen Veränderungen in den beigefügten Tabellen zurückkomme, will ich nur einen Befund besonders erwähnen, da mir ein specielles Interesse zu erheischen scheint: es ist dies der so häufig beobachtete Befund am Magen. Wie oben erwähnt trat während der Vergiftung wiederholt Erbrechen ein, während die Section fast überall, wo die Dauer des Versuchs sich über längere Zeit erstreckte, blutigen Mageninhalt ergab. Halten wir diesen Befund mit den Versuchen zusammen, wo das Crotonöl Warmblütern intravasculär beigebracht

wurde, so ergiebt sich eine auffallende Analogie. Es zeigt sich also auch am Frosch in ausgesprochenster Weise das specifische Verhalten des Crotonöls zum Darmcanal. Das es hier nur der Magen ist, der afficirt erscheint, der Darm dagegen nie blutigen Inhalt zeigte, während am Warmblüter gerade letzterer ausgesprochenere Erscheinungen bot, ist offenbar nicht im Stande, die Gleichartigkeit im Verhalten beim Frosch und Warmblüter zweifelhaft zu machen.

b) Versuche am Williams'schen Apparat.

Zu 10 c'ctm. defibrinirten Blutes wurden 20 c'ctm. 0,70% Kochsalzlösung gesetzt. Diese Flüssigkeit wurde zur Hälfte in den einen Ballon des Apparates gebracht; die andere Hälfte mit 1 c'ctm. einer 1% Lösung von crotonolsaurem Natrium versetzt, kommt in den zweiten Ballon.

Nachdem das Froschherz am Apparate befestigt worden, erfolgt die Durchströmung mit normaler Flüssigkeit:

Versuch I.

t.	p.	m.	Bemerkungen.
5 h. 10'	42	6.5	t = Zeit; p = Anzahl Pulse in der Minute; m = Menge des ausgepumpten Blutes in c'ctm. pro Min.
5 h. 15'	42	6.5	
5 h. 21'	44	6.5	
5 h. 25'	44	6.8	
5 h. 30'	44	7.0	
5 h. 35'	43	6.8	
5 h. 40'	54	5.	Durchströmung mit vergifteter Flüssigkeit: 1 : 1600.
5 h. 45'	60	5.	Sofortige starke Zunahme der Pulszahl; dem entsprechend ein Herabgehen der Ausflussmenge.
5 h. 50'	64	4.5	Der Vers. musste unterbrochen werden.

Versuch II.

12 h. 9'	32	6.2	Normale Flüssigkeit.
12 h. 11'	32	6.2	
12 h. 15'	32	6.2	

t.	p.	m.	Bemerkungen.
12 h. 20′	35	6.5	Durchströmung mit vergifteter Flüssigkeit: 1 : 1600.
12 h. 25′	35	6.5	
12 h. 30′	37	7.2	Geringe Zunahme der Pulszahlen und der Arbeitsleistung.
12 h. 35′	37	7.2	
12 h. 40′	37	7.2	
12 h. 45′	37	7.2	
12 h. 55′	36	6.5	Durchströmung mit normaler Flüssigkeit.
12 h. 58′	34	6.5	
1 h. 8′	34	6.0	Tendenz auf die Zahlen zurückzukommen wie sie anfangs waren.
1 h. 12′	34	6.0	
1 h. 20′	38	6.5	Durchströmung mit vergifteter Flüssigkeit.
1 h. 25′	38	6.5	
1 h. 30′	38	6.5	Zunahme der Pulszahl und der Arbeitsleistung.
1 h. 35′	39	6.5	
1 h. 37′	40	6.5	
1 h. 40′	40	6.5	
1 h. 42′	40	6.5	
Versuch III.			Bemerkungen.
12 h. 20′	28	8.2	Normale Flüssigkeit.
12 h. 25′	28	8.2	
12 h. 30′	28	8.2	
12 h. 40′	32	8.2	Durchströmung mit vergifteter Flüssigkeit: 1 : 1600.
12 h. 45′	34	8.2	
12 h. 50′	47	7.5	Zunahme der Pulszahl; Gleichbleiben der Ausflussmenge.
12 h. 52′	42	8.0	
1 h. 17′	32	7.5	Normale Flüssigkeit.
1 h. 20′	34	7.5	Abnahme der Pulszahl.
1 h. 25′	32	7.0	
1 h. 30′	33	7.0	
1 h. 40′	41	5.5	Vergiftete Flüssigkeit.
1 h. 50′	41	4.5	Zunahme der Pulszahl für einige Zeit.
1 h. 55′	37	5.5	
2 h. 0′	37	6.5	
2 h. 5′	35	6.5	

Die Protocolle zu den Froschversuchen siehe im Anhang (Seite 108—115).

IV. Resumé.

1. Das Crotonöl wirkt bei Warmblütern vom Blut aus typisch auf den Darm, macht jedoch keine Allgemeinerscheinungen.
2. Die Wirkungsweise bei Application ins Blut ist viel intensiver als die bei Application per os.
3. Das Crotonöl wirkt auf die Nervenapparate des Darms.
4. Der wirksame Bestandtheil des Crotonöls ist allein die Crotonolsäure.
6. Das Secret des Pancras vermittelt die Wirkung des neutralen Oels durch Abspaltung der Säure aus dem Glycerid.
5. Das neutrale Crotonöl wirkt nur bei Application p. os.
7. Das Blut von Warmblütern hat nicht die Fähigkeit, die Crotonolsäure aus ihrem Glycerid frei zu machen.
8. Das Crotonöl wird vom Unterhautzellgewebe der Warmblüter nicht resorbirt, wol aber von dem des Frosches und wirkt dann typisch auf den Darmtractus des letzteren.
9. Das Crotonöl wirkt beim Frosch und Warmblüter auf die Gefässwände und erzeugt Hämorrhagien.
10. Die Theorie Senier's beruht auf einem Verkennen längst bekannter Thatsachen.
11. Das Crotonöl zeigt in seinen Theilen verschiedene Löskeit in Alcohol.
12. Die Löslichkeitsverhältnisse des crotonolsauren Baryt sind von Buchheim nicht richtig angegeben.

V. Litteraturverzeichniss.

1. Murray, Apparatus medicaminum IV, 1787.
2. Strumpf, Systematisches Handbuch der Arzneimittellehre II, 1885.
3. Buchner, Repertorium für die Pharmacie VI, XIV, XV, IIXX, IXX.
4. Husemann, Handbuch d. Toxicologie I, 1862.
5. Harnack, Lehrbuch d. Arzneimittellehre 1883.
6. Krich, Experimenta quaedam pharmacologica de oleis Ricini, Crotonis et Euphorbiae Lathyridis. Diss. Dorpat 1857.
7. Buchheim, Ueber d. „scharfen" Stoffe, Arch. d. Heilkunde XIV, 1873.
8. Buchheim, Ueber d. pharmacologische Gruppe d. Crotonöls. Virch. Arch. Bd. XII.
9. Annalen d. Chemie und Pharmacie Bd. CV, CXCI,
10. Kobert, Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmacotherapie 1884.
11. Pharmaceutical journal and transactions 1865, 1873, 1883.
12. Binz, Vorlesungen über Pharmacologie 1886, III.
13. Benedikt, Analyse der Fett- und Wachsarten, Berlin 1886.
14. Schmidt, Jahrbücher d. gesammten Medicin Bd. 150, 145, 106, 78, 90, 164.

VI. Thesen.

1. Das Crotonöl wirkt bei Warmblütern vom Blut aus typisch auf den Darm.
2. Der Baumscheidtismus müsste gerichtlich unterdrückt werden.
3. Leuchtgasvergiftung ist eine specifische Vergiftung.
4. Der Begriff, neugeboren, muss gerichtlich-medicinisch genauer fixirt werden.
5. Ohne Eisen kein Leben.
6. Die Prüfung von Abführmitteln am Thier ist irrationell.
7. Die erste Pflicht des Hausarztes ist die Prophylaxe durch hygienische und diätetische Masssregln.
8. Magenverdauung ist keine Lebensbedingung.
9. Intraperitoneale Bluttransfusion ist practisch unverwerthbar.

I.

Tabelle der mit ungetheiltem Crotonöl vergifteten Frösche.

Gabe in Milligrammen.	Anzahl der vergifteten Frösche	Nummer des Frosches.	Dauer der Vergiftung bis zum Eintritt des Todes.	Sectionsbefund.
166	1	—	47′	
83	1	—	1 h. 24′	
81,5	1	—	1 h.	
20	1	—	1 h. 4′	
10	1	—	59′	
10	1	—	50′	
5	1	—	50′	
2	9			
		1	4 h.	Hämorrhagien in den Brustmuskeln, den Muskeln des Mundhöhlenbodens, der Zunge; Mundhöhle und Magen mit Blut gefüllt; Magenschleimhaut normal.
		2	3 h. 25′	Hmrg in einem Oviduct in der Musculatur der Beine.
		3	5 h.	Im Magen Blut, beide Oviducte voll Hämorrhagien.
		4	5 h.	Magen voll Blut, Hm. der Zunge, des Mundbodens, des Herzens, der Oviducte, der Schenkelmusculatur.
		5	6 h.	Hmrg. des Mundbodens.
		6	6 h.	Magen und Mundhöhle voll Blut, Hm. des Herzens, der Oviducte, der Muskeln der Oberschenkel.

		7	7 h.	Magen und Mundhöhle voll Blut, Blutungen in den Oviducten, enorme Blutungen in den Schenkelmuskeln.
		8	7 h.	Magen voll Blut, zahlreiche Hm. in den Oviducten, spärlich in den Muskeln der Oberschenkel.
		9	9 h.	Blutungen in den Oviducten, im Magen, in der Mundhöhle blutiger Schleim.
1	6			
		1		Hm. in den Muskeln der Oberschenkel, des Mundbodens; im Magen Blut; Schleimhaut intact; Darm frei.
		2		Mundhöhle mit Blut gefüllt, Magen gleichfalls; Hmrg. in den Muskeln des rechten Oberschenkels, im Mundboden und in der Zunge.
		3	circa 12 h.	Hm. in den Brustmuskeln, den Muskeln des Mundbodens, mächtige Hmrg. in der Substanz an der Zunge, im Zungenbändchen: Mundhöhle und Magen mit reichlichen Mengen blutigen Schleims gefüllt; Magenschleimhaut intact, im Darm kein blutiger Inhalt.
		4		Mundhöhle voll Blut, punktförmige Hm. in der Zunge und dem Mundboden. Magen voll blutigen Schleims; massenhafte Hm. in beiden Oviducten, mächtige Hm. in den Muskeln der Oberschenkel im Verlauf der grossen Gefässe.
		5		Hm. der Muskeln des Mundhöhlenbodens, spärlich in der Zunge und im Zungenbändchen. Mundhöhle enthält kein Blut, Magen voll blutigen Schleims, Dnrm frei.
		6		Magen voll blutigen Schleims, Darm frei.
0,5	3			
		1	36 h.	Hm. in den Muskeln der Brust und des Mundbodens und der Zunge. Im Magen kein blutiger Inhalt. Hm. in den Muskeln der Oberschenkel.

Gabe in Milligrammen	Anzahl der vergifteten Frösche.	Nummer des Frosches.	Dauer der Vergiftung bis zum Eintritt des Todes.	Sectionsbefund.
		2	36 h.	Hm. in den Mm. des Mundbodens, ausgedehnte Hm. in der Substanz der Zunge; in den Mm. der Oberschenkel.
		3	44 h.	Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens und der Zunge. Hm. im Herzen; zahlreich in den Mm. der Oberschenkel. Im Magen kein blutiger Inhalt.
0,25	4			
		1	5 Tage	Spärliche Hm. in d. Mm. des rechten Oberschenkels.
		2	6 Tage.	Kein Sectionsbefund.
		3		blieben am Leben.
		4		

II.

Tabelle der mit neutralem Crotonöl vergifteten Frösche.

20	4			
		1	7 h.	Spärliche Hm. in d. Mm. des Mundhöhlenbodens, mächtige Hm in d. Mm. des rechten Oberschenkels.
		2	7 h.	Hm. in d Mm. d. linken Oberschenkels, in der Mundhöhle blutiger Schleim; Hm. in der Musculatur der Zunge.
		3	7 h.	Hm. in d. Mm. der Oberschenkel.
		4	24 h.	Hm. im linken Oberschenkel.

10	2			
		1	46 h.	Spärl. punktf. Hm. in der Substanz der Zunge; in den Mm. des Mundhöhlenbodens gleichfalls Hm., im Magen blutiger Inhalt.
		2	23 h.	Hm. in den Mm. des Bauches, des Mundhöhlenbodens, der Zunge; zahlreiche Hm. in den Oviducten, im rechten Oberschenkel.
5	7			
		1	7 h.	Hm. in der Substanz der Zunge, unter der Schleimhaut des Mundbodens; Magen colossal ausgedehnt, mit blutigem Schleim erfüllt.
		2	24 h.	In der Mundhöhle blutiger Schleim, Magenprall gefüllt, stark ausgedehnt, enthält eine grosse Menge blutigen Schleims; punktförmige Hm. am Dach der Mundhöhle, in der Schleimhaut der Kieferwinkel.
		3	30 h.	In den Mm. des Unterkiefers massenhaft Hm., ebenso in der Musculatur der Zunge; in der Mundhöhle blutiger Schleim; im Dach der Mundhöhle zahlreiche Hm. Magen colossal aufgetrieben, enthält grosse Mengen blutigen, schaumigen Schleims.
		4	60 h,	Mächtige Hm. der Muskeln des Mundhöhlenbodens, in der Substanz der Zunge. In der Mundhöhle blutiger Schleim; Hm. des Dachs der Mundhöhle; im Magen reichlicher blutiger Inhalt, Darm frei.
		5	17 h.	Geringe Hm. in der Musculatur des Mundhöhlenbodens; im Magen blutiger Inhalt.
		6	20 h.	Hm. in den Mm. der Brust und der Extremitäten; Hm. in der Substanz der Zunge und den Mm. des Mundhöhlenbodens; Hm. massenhaft in den Oviducten.
		7	48 h.	Mächtige Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens, in der Zunge und unter der Schleimhaut des Mundhöhlenbodens.

Gabe in in Milligrammen.	Anzahl der vergifteten Frösche.	Nummer des Frosches.	Dauer der Vergiftung bis zum Eintritt des Todes.	Sectionsbefund.
2,5	8			
		1	36 h.	Hm. in d. Mm. des Mundhöhlenbodens; Mundhöhle mit blutigem Schleim gefüllt; Hm. in der Zunge, den Mm. der Ober- und Unterschenkel; im Magen blutiger Schleim.
		2	36 h.	Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens, in der Substanz der Zunge, in den Mm. der Brust- und Oberschenkel; im Magen wenig blutig gefärbter Schleim. Darm frei.
		3	36 h.	Spärliche Hm. in den Mm. des Bauches, reichlich in den Mm. der Oberschenkel; mächtige Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens der Zunge, namentlich am Zungenbändchen; im Magen reichlich blutiger Inhalt, der Darm frei.
		4	40 h.	Hm. des Mnndhöhlenbodens, der Mm. der Brust; Mundhöhle mit blutigem Schleim gefüllt; Hm. in den Oviducten.
		5	40 h.	Spärliche Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodeus und der Zunge. In der Mundhöhle blutiger Schleim, der Magen mit blutigem Schleim erfüllt.
		6	40 h.	Keine Veränderung.
		7	c. 60 h.	Hm. in den Mm. des Unterkiefers, der Brust und der Oberschenkel.
		8	72 h.	Der Magen invertirt, etwas blutiger Schleim in demselben.
1	5			
		1	30 h.	Keine Veränderung.

	2	46 h.		Ganz geringe Hm. in den Muskeln des Unterkiefers, der Brust und des Bauches, der Oberschenkel; Hm. in den Oviducten.
	3	54 h.	}	Keine nachweisbaren Veränderungen.
	4	72 h.		
	5	80 h.		

III.

Tabelle der mit saurem Crotonöl vergifteten Frösche.

180	1		1 h.	Hm. in den Mm. der Oberschenkel geringen Umfangs.
60	1		2 h. 15′	} Keine Veränderung.
30	1		1 h. 30′	
10	2	1	1 h. 30′	
		2	2 h. 10′	Hm. in den Mm. des Bauches, namentlich an der medianen Bauchvene.
5	4			
		1	2 h.	} Keine Veränderung.
		2	1 h. 50′	
		3	1 h. 20′	Spärl. Hm in den Mm. der Oberschenkel und in den Oviducten.
		4	2 h. 30′	Keine Veränderung.
2,5	4			
		1	3 h.	Hm. der Zunge und der Mm. des Mundhöhlenbodens; blutiger Inhalt des Magens. Hm. in den Oberschenkeln.
		2	2 h. 30	Hm. d. Bauchmuskeln, namentlich an der Medianvene; im Magen blutiger Inhalt.

Gabe in Milligrammen.	Anzahl der vergifteten Frösche.	Nummer des Frosches.	Dauer der Vergiftung bis zum Eintritt des Todes.	Sectionsbefund.
		3	2 h. 25′	Magen mit blutigem Inhalt; Darm frei.
		4	4 h.	Hm. der Brust- und Bauchmuskeln; im Magen blutiger Inhalt, Darm frei.
1	2			
		1	2 h.	Hm. des Mundhöhlenbodens, spärl. in der Zunge und in den Oberschenkeln. Im Magen blutiger Inhalt.
		2	3 h. 40′	Hm. der Zunge und des Mundhöhlenbodens, der Magen mit mächtigen Blutmengen erfüllt; Hm. in den Mm. der Oberschenkel.
0,5	5			
		1	5 h.	Hm. des Mundhöhlenbodens; grosse Hm. in den Mm. der Oberschenkel; Hm. der Zunge; im Magen blutiger Inhalt.
		2	4 h.	Hm. der Mm. des Mundhöhlenbodens, der Zunge; im Magen blutiger Inhalt; in den Mm. der Oberschenkel spärl. Hm.
		3	4 h.	Zahlr. Hm. des Mundhöhlenbodens, der Zunge; im Magen blutiger Inhalt. Hm. in den Mm. der Oberschenkel.
		4	4 h.	Spärl. Hm. in der Zunge; blutiger Mageninhalt.
		5	4 h.	Hm. in den Mm. der Oberschenkel, in der Zunge und den Muskeln des Mundhöhlenbodens. Im Magen blutiger Inhalt.
0,25	4			
		1	12 h.	Zahlreiche Hm. in den Mm. des Unterkiefers und der Zunge; im Magen blutiger Inhalt.

		2	17 h.	Hm. der Mm. des Unterkiefers, der Zunge, in der Schleimhaut des Mundes; im Magen blutiger Inhalt.
		3	23 h.	Hm. der Zunge, im Magen blutiger Inhalt. Mächtige Hm. in beiden Oviducten. Hm. der Mm. des Oberschenkels.
		4	26 h.	Mächtige Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens; im Magen blutiger Inhalt.
0,125	4			
		1	24 h.	Hm. der Mm. des Mundhöhlenbodens, der Oberschenkel; im Magen blutiger Inhalt.
		2	24 h.	Enorme Hm. in den Mm. des Mundhöhlenbodens, in der Zunge und im Zungenbändchen. Hm. in den Brustmuskeln; im Magen blutiger Inhalt.
		3	44 h.	Enorme Hm. der Mm. des Mundhöhlenbodens; im Magen blutiger Inhalt.
		4	72 h.	Hm. des Mundhöhlenbodens, in den Mm. des Bauches, der Zunge, der Oberschenkel; im Magen blutiger Inhalt.